

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

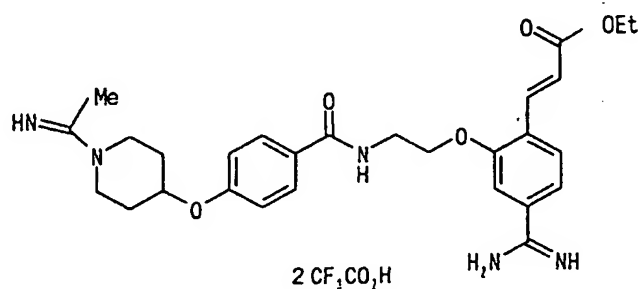
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 C07C 257/18, C07F 9/40, C07D 401/04, 401/06, 401/14, 417/04, 207/48, 211/46, 233/26, A61K 31/165, 31/445, 31/44, 31/50, 31/505, 31/415, 31/40		A1	(11) 国際公開番号 <b>WO99/64392</b>
		(43) 国際公開日 1999年12月16日(16.12.99)	
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/03055		(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 味の素株式会社(AJINOMOTO CO., INC.)(JP/JP) 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo, (JP)	
(22) 国際出願日 1999年6月8日(08.06.99)		(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 中川忠清(NAKAGAWA, Tadakiyo)(JP/JP) 鷺 和之(SAGI, Kazuyuki)(JP/JP) 吉田 薫(YOSHIDA, Kaoru)(JP/JP) 福田弓子(FUKUDA, Yumiko)(JP/JP) 東海林政孝(SHOJI, Masataka)(JP/JP) 竹花俊二(TAKEHANA, Shunji)(JP/JP) 栢原孝志(KAYAHARA, Takashi)(JP/JP)	
(30) 優先権データ 特願平10/159627 1998年6月8日(08.06.98) JP 特願平10/159628 1998年6月8日(08.06.98) JP		(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特 許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特 許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)	
		添付公開書類 国際調査報告書	
(54)Title: BENZAMIDINE DERIVATIVE			
(54)発明の名称 ベンズアミジン誘導体			
<p style="text-align: center;">2 C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub></p>			
(57) Abstract A benzamidine derivative represented by formula (I), analogs thereof and pharmaceutically acceptable salts thereof. Because of having an effect of inhibiting activated blood coagulation factor X, these compounds are useful as preventives and remedies for various diseases based on thrombus and embolus.			

(57)要約

下記の式で表わされるベンズアミジン誘導体、その類縁体及びこれらの医薬的に許容しえる塩を提供する。これらの化合物は活性化血液凝固第X因子阻害作用を有し、血栓・塞栓に基づく種々の疾病の予防並びに治療薬として有用である。



PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TG	トーゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TD	チャド
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TI	タイ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	HR	クロアチア		共和国	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TR	トルコ
CC	中央アフリカ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CH	スイス	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CI	コートジボアール	IN	インド	MX	メキシコ	US	米国
CM	カメルーン	IS	アイスランド	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IT	イタリア	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	JP	日本	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ			NZ	ニュージーランド	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KR	韓国	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク						

## 明細書

## ベンズアミジン誘導体

## 発明の背景

本発明は活性化血液凝固第X因子を可逆的に阻害して強力な抗凝固作用を示す経口投与可能な新規ベンズアミジン誘導体及びそれらを有効成分として含有する血液凝固抑制剤又は血栓若しくは塞栓によって引き起こされる疾病の予防・治療剤に関するものである。適応する前記疾病として例えば脳梗塞、脳血栓、脳塞栓、一過性脳虚血発作（T I A）、くも膜下出血（血管れん縮）等の脳血管障害における疾病、急性及び慢性心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈血栓等の虚血性心疾患における疾病、肺梗塞、肺塞栓等の肺血管障害における疾病、末梢動脈閉塞症、深部静脈血栓症、播種性血管内凝固症候群、さらに人工血管術及び人工弁置換後の血栓形成、冠動脈バイパス術後における再閉塞及び再狭窄、経皮的経管式冠動脈形成術（P T C A）または経皮的経管式冠動脈再開通療法（P T C R）等の血行再建後の再閉塞及び再狭窄、体外循環時の血栓形成などが挙げられる。

生活習慣の欧米化、人口の高齢化などに伴い、心筋梗塞、脳血栓症、末梢動脈血栓症をはじめとする血栓塞栓性疾患は年々増加する傾向にあり、その治療の社会的重要性はますます高まっている。抗血液凝固療法は、線溶療法及び抗血小板療法とともに血栓症の治療及び予防における内科的治療法の一端を担っている。

従来、血栓形成抑制剤として抗トロンビン剤の開発が行われてきたが、トロンビンは凝固反応の最終段階であるフィブリノーゲンのフィブリンへの活性化を司るばかりでなく、血小板の活性化及び凝集にも深く関与していることから、その阻害は出血傾向をきたす危険のあることが知られていた。また、経口投与での bioavailability が低く、現在のところ経口投与可能なトロンビン阻害剤は上市

されていない。

活性化血液凝固第X因子は外因系及び内因系凝固カスケード反応の合流点に位置し、トロンビンよりも上流に位置するため、本因子の阻害はトロンビン阻害よりも効率的にかつ、特異的に凝固系を阻害できる可能性がある [Tidwell, R.; Webster, W. P.; Shaver, S. R.; Geratz, J. D. トロンボシスリサーチ (THROMBOSIS RESEARCH) 19巻、339-349ページ、1980年]。

#### 発明の開示

本発明は優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有する化合物を提供することを目的とする。

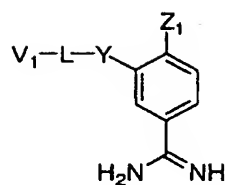
本発明は、又、経口投与可能な活性化血液凝固第X因子に特異的な阻害作用を有する化合物を提供することを目的とする。

本発明は、又、上記化合物を含有する抗血液凝固剤または血栓もしくは塞栓の予防、治療剤を提供することを目的とする。

本発明者らは、前記実状を鑑み、種々研究を行った結果、ある特定の新規ベンズアミジン誘導体が優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有することを示し、血栓・塞栓に基づく種々の疾病の予防並びに治療薬として有用であることを見だし、本発明を完成させるに至った。

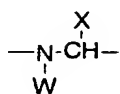
すなわち本発明は、下記一般式 (1-1)、(1-2)、(1-3) 又は (1-4) で示されるベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩、並びにそれらを有効成分とする抗血液凝固剤である。



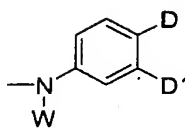


(1-1)

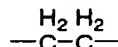
〔一般式 (1-1) 中、Lは下式 (2) から (5) のいずれかの有機基を示す。〕



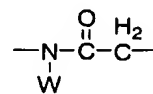
(2)



(3)



(4)



(5)

(式 (2)、(3)、(5) 中、Wは、水素原子、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 4～10 のアリール基もしくは炭素数 5～12 のアラルキル基を示し、式 (3) 中、D 又は D' のいずれか一方が一般式 (1-1) 中の Y との結合を示し、もう一方が水素原子を示し、

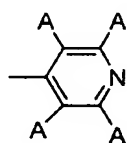
式 (2) 中、X は、水素原子、カルボキシ基、炭素数 1～3 のアルコキシカルボニル基または置換基を有していてもよい炭素数 1～3 のアルキル基もしくは置換基を有していてもよいベンジル基を示し、置換基を有する場合の置換基としてはカルボキシ基、炭素数 2～8 のアルコキシカルボニル基、炭素数 1～6 のアルキルスルホニルオキシ基、ピペリジルオキシ基、炭素数 6～10 のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数 7～14 のアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基、炭素数 6～8 のピペリジルアルキル基、炭素数 7～11 のイミノアルキルピペリジルアルキル基、炭素数 8～15 のアルコキシカルボニルピペリジル

アルキル基、ピロリジニルオキシ基、炭素数5～9のイミノアルキルピロリジニルオキシ基、炭素数7～13のアルコキシカルボニルピロリジニルオキシ基、アミジノ基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミジノ基、ヒドロキシル基、ハロゲノ基、インドリル基もしくは炭素数1～3のアルキル基があげられる。また式(2)中、XとWは結合して環を構成してもよく、この場合-W-X-はエチレン基、トリメチレン基、もしくはテトラメチレン基を示す。)

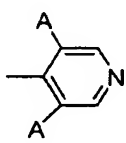
Lが式(2)～(4)のいずれかの有機基の場合、 $V_1$ は、水素原子、置換基を有してもよいベンゾイル、ベンゼンスルホニル、2-ナフタレンスルホニル、ピペラジンカルボニル、シンナモイル、ピペリジンカルボニル、4-メチル-チアゾール-5-カルボニル基、フェニルアセチル、フェニルチオカルボニルもしくはベンズイミドイル基または置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルカンスルホニル基を示す。Lが式(5)の有機基の場合、 $V_1$ は置換基を有していてもよい炭素数4から10のアリール基を示す。

Lが式(2)～(5)のいずれかの有機基の場合において、 $V_1$ が置換基を有する場合の置換基としては、カルボキシル基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、アミジノ基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミジノ基、炭素数1～8のアシル基、ハロゲノ基、アミノ基、炭素数1～6のモノもしくはジアルキルアミノ基、炭素数4～6のアリールアミノ基、炭素数2～7のアルコキシカルボニルアミノ基、炭素数1～3のアミノアルキル基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミノアルキル基、炭素数4～10のN-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノアルキル基、ピペリジルオキシ基、炭素数6～10のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数8～14のアルコキシカルボニルピペリジニルオキシ基、ピロリジニルオキシ基、炭素数5～9のイミノアルキルピロリジニルオキシ基、炭素数7～13のアルコキシカルボニルピロリジニルオキシ基、炭

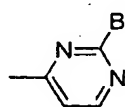
炭素数 2～7 のヒドロキシカルボニルアルキル基、炭素数 3～8 のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数 3～7 のヒドロキシカルボニルアルケニル基、炭素数 4～8 のアルコキシカルボニルアルケニル基、炭素数 4～10 のアリール基、炭素数 6～12 のアリールアルケニル基、炭素数 1～10 のアルコキシ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、炭素数 3～8 のアルキル基、炭素数 4～10 のアリールスルホニル基、炭素数 5～12 のアリールアルキル基、ピペラジンカルボニル基、炭素数 7～10 のイミノアルキルピペラジンカルボニル基、ピペラジンスルホニル基、炭素数 6～9 のイミノアルキルピペラジンスルホニル基、炭素数 6～9 のピペリジルアルキル基、炭素数 8～12 のイミノアルキルピペリジルアルキル基、炭素数 6～9 のピペリジリデンアルキル基、炭素数 8～12 のイミノアルキルピペリジリデンアルキル基、グアニジノ基、炭素数 3～5 のジアルキルグアニジノ基、ホスホノ基、炭素数 2～9 のジアルコキシホスホリル基、炭素数 1～4 のモノアルコキシヒドロキシホスホリル基、炭素数 4～7 のトリアルキルアミジノ基、炭素数 9～13 のジアルコキシベンゾイル基、炭素数 6～9 の 1-アルキルピリジニオ基が挙げられ、又は下式のいずれかを示す。



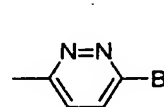
(6)



(7)



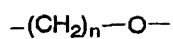
(8)



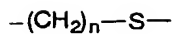
(9)

(式 (6)、(7) 中、A はハロゲン基を示し、式 (8)、(9) 中、B は水素原子、炭素数 1～6 のアルキル基、ハロゲン基、アミノ基を示す。)

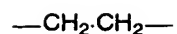
Y は下式 (10)～(16) のいずれかを示す。



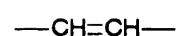
(10)



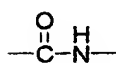
(11)



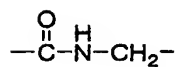
(12)



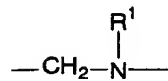
(13)



(14)



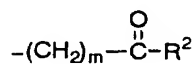
(15)



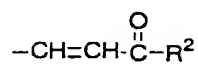
(16)

(式 (10) 及び (11) 中、 $n$  は 0 ～ 2 の整数を示し、式 (16) 中、 $\text{R}^1$  は水素原子、炭素数 2 ～ 7 のヒドロキシカルボニルアルキル基、炭素数 3 ～ 8 のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数 3 ～ 7 のヒドロキシカルボニルアルケニル基を示す。)

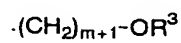
$\text{Z}_1$  は下式 (17) ～ (24) のいずれかを示す。



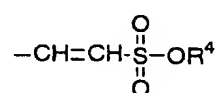
(17)



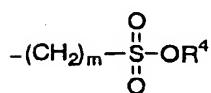
(18)



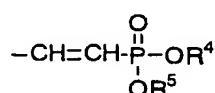
(19)



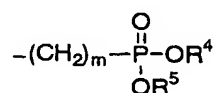
(20)



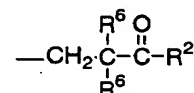
(21)



(22)

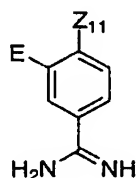


(23)



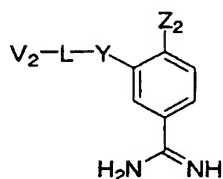
(24)

(式(17)、(19)、(21)、(23)中、 $m$ は0～3の整数を示し、式(17)、(18)及び(24)中、 $R^2$ はヒドロキシ基、炭素数1～5のアルコキシ基、トリフルオロメチル基、アミノ基、炭素数1～6のモノもしくはジアルキルアミノ基を示す。式(19)中、 $R^3$ は、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、アセチル基を示す。式(20)～(23)中、 $R^4$ は水素原子、炭素数1～6のアルキル基を示す。式(22)、(23)中、 $R^5$ は水素原子、炭素数1～6のアルキル基を示す。式(24)中、 $R^6$ はハロゲン基を示す。)]



(1-2)

{式中、 $Z_{11}$ はカルボキシエチル基、エトキシカルボニルエチル基、ヒドロキシメチル基又はヒドロキシプロピル基であり、 $E$ は油溶性有機基を示す。}



(1-3)

[一般式(1-3)中、 $L$ は上記一般式(1-1)における式(2)から(5)のいずれかの有機基を示し、式(2)、(3)、(5)中、 $W$ は上記一般式(1-1)におけると同じ意味を有し、式(2)中、 $X$ は、上記一般式(1-1)におけると同じ

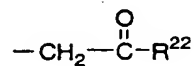
意味を有し、

Lが式(2)～(4)のいずれかの有機基の場合、V<sub>2</sub>は、置換基を有するベンゾイル、ベンゼンスルホニル、2-ナフタレンスルホニル、シンナモイル、ピペリジンカルボニル、フェニルアセチル、フェニルチオカルボニルもしくはベンズイミドイル基を示す。Lが式(5)の有機基の場合、V<sub>2</sub>は置換基を有しても良い炭素数4から10のアリール基を示す。

Lが式(2)～(5)のいずれかの有機基の場合において、V<sub>2</sub>の置換基としては、炭素数4～7のトリアルキルアミノ基、炭素数9～13のジアルコキシベンゾイル基、炭素数6～9の1-アルキルピリジニオ基が挙げられる。

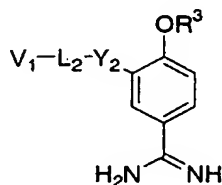
Yは上記一般式(1-1)における式(10)～(16)のいずれかを示し、式中、nは1又は2の整数であり、R<sup>1</sup>は上記と同様である。

Z<sub>2</sub>は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、ハロゲン基または下式(13-2)を示す。



(13-2)

(式(13-2)中、R<sup>22</sup>はカルボキシル基、炭素数2～5のアルコキシカルボニル基を示す。)]



(1-4)

[一般式 (1-4) 中、 $L_2$  は上記一般式 (1-1) における式 (2) から (4) のいずれかの有機基を示し、式 (2)、(3) 中、 $W$  及び式 (2) 中、 $X$  は、それぞれ上記一般式 (1-1) におけると同じ意味を有し、

$L_2$  が式 (2) ~ (4) のいずれかの有機基の場合、 $V_1$  は、上記一般式 (1-1) におけると同じ意味を有し、又、 $V_1$  が置換基を有する場合の置換基としては、上記一般式 (1-1) におけると同じものがあげられ、

$Y_2$  は上記一般式 (1-1) における式 (10) 又は (11) のいずれかを示し、 $R^3$  は、水素原子、炭素数 1~6 のアルキル基、アセチル基を示す。)]

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明においてアルキルは分岐、環を含んでいてもよい。例えばアルキル基にはシクロヘキシルメチル基等が含まれる。アリールとは芳香族炭化水素環基のみならず、O、N及びSから選ばれる1~3個の複素原子を有する複素芳香環基をも示している。アリール基を具体的に挙げると、フェニル、ビリジル、イミダゾール、ピローリル基等があり、例えばアリールアルケニル基には、2-(4-ビリジル)ビニル基等が含まれる。またジアルキルアミジノ基とはN、N'-ジアルキルアミジノ基およびN，N'-ジアルキルアミジノ基を示している。ジアルキルカルバモイル基、ジアルキルアミジノ基、ジアルキルアミノ基、ジアルキルアミノアルキル基、ジアルキルアミノスルホニル基、ジアルキルグアニジノ基において二つのアルキル基は結合して環を構成しても良い。またこのとき $CH_2$ の1つがO、NH、Sで置換されていてもよい。たとえばジアルキルカルバモイル基を具体的に挙げると1-ピロリジンカルボニル基等が、ジアルキルアミジノ基を具体的に挙げると2-イミダゾリン-2-イル基、(ピロリジン-1-イル)(イミノ)メチル基等が、ジアルキルグアニジノ基にはイミダゾリン-2-アミノ基等が含まれる。またアシルとはアルキルカルボニルのみならずアリールカル

ボニルをも含んでいる。例えば炭素数1～8のアシル基にはベンゾイル基等が含まれる。またアルコキシ基にはシクロヘキシルオキシ基、フェノキシ基等が含まれ、アルコキシカルボニル基にはベンジルオキシカルボニル基等が含まれる。炭素数6～9の1-アルキルビリジニオ基としては、炭素数6又は炭素数7～9のいずれもが好適である。

また、本発明化合物は不斉炭素有する場合があり、本発明化合物には幾何異性体、互変異性体、光学異性体などの各種の立体異性体の混合物や単離されたものが含まれる。本発明化合物におけるアミノ基は、生体内でアミノ基に交換される適当な置換により置換されていてもよい。例えば、一般式(1-1)～(1-4)において、ベンゼン環に結合しているアミノ基の二重結合を有する窒素原子に結合している水素原子が、ヒドロキシル基、エトキシ基のようなアルコキシ基、アミノ基、カルボキシ基、エトキシカルボニル基のようなアルコキシカルボニル基、エチルスルホニル基のようなアルキルスルホニル基、カルバモイル基、ジエトキシカルバモイル基のような1又は2の水素がアルキル基で置換しているカルバモイル基、ホルミル基、アセチル基のようなアシル基、アセトキシ基のようなアルキルカルボキシ基で置換されているものがあげられる。

一般式(1-1)中、Lとしては、式(2)～(4)が好ましく、より好ましくは式(2)又は(4)であり、特に式(2)であるのが好ましい。

ここで、Wとしては、水素原子又は炭素数1～6のアルキル基が好ましく、特に水素原子が好ましい。Xとしては、水素原子、炭素数2～3のカルボキシアリル基、又は炭素数3～10のアルコキシカルボニルアルキル基が好ましく、特に、水素原子、カルボキシメチル基又はエトキシカルボニルメチル基が好ましい。又、Xとしては、水素原子、カルボキシ基、置換基を有してもよい炭素数1～3のアルキル基、置換基を有していてもよいベンジル基が好ましく特に、水素原子、置換基を有する炭素数1のアルキル基が好ましい。



Xが置換基を有する場合の置換基としては例えば、ベンジルオキシカルボニル基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、エタンスルホンオキシ基、ブタンスルホンオキシ基、4-ピペリジルオキシ基、1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ基、(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)メチル基、1-アセトイミドイル-3-ピロリジニルオキシ基、イソプロピル基、3-インドリル基、ヨウ素原子などが挙げられる。これらのうち、特に、カルボキシル基が好ましい。

又、 $V_1$ としては、置換基を有していてもよいベンゾイル基、置換基を有していてもよいピペリジニルカルボニル基、置換基を有していてもよいピリジニルカルボニル基が好ましく、より好ましくは置換基を有するベンゾイル基と置換基を有するピペリジニルカルボニル基である。

$V_1$ が置換基を有する場合の置換基としては、4-ピペリジルオキシ基、1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ基、4-ピリジル基、テトラフルオロピリジル基、3,5-ジクロロピリジル基、6-クロロピリダジル基、ピリダジル基、2-クロロピリミジル基、ピリミジル基、4-ピリジン-4-イルメチル基、4-ピリジニルカルボニル基が好ましく、より好ましくは1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ基と4-ピリジル基である。 $V_1$ として、特に、1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシベンゾイル基、1-(4-ピリジル)-ピペリジン-4-カルボニル基のいずれかであるのが好ましい。

又、Yとしては、式(10)の有機基であるのが好ましく、式(10)中、nが1の整数であるのがより好ましい。

又、 $Z_1$ としては、式(17)、(19)、(21)及び(23)で表わされるのが好ましく、より好ましくは、カルボキシエチル基、エトキシカルボニルエチル基、スルホエチル基、ホスホノエチル基、ジエトキシホスホリルエチル基、モノエトキシヒドロキシホスホリルエチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシプロピル基な

どが挙げられ、特にカルボキシエチル基、エトキシカルボニルエチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシプロピル基であるのが好ましい。

さらに、一般式 (1-1) 中、L が式 (2) の有機基を示し、W が水素原子を示し、X が水素原子、カルボキシメチル基、エトキシカルボニルメチル基のいずれかを示すベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

又、一般式 (1-1) 中、Y が式 (10) の有機基を示し、n が 1 又は 2 の整数を示すベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

又、一般式 (1-1) 中、V<sub>1</sub> が、1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシベンゾイル基、1-(4-ピリジル)-ピペリジン-4-カルボニル基、1-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-カルボニル基、1-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-カルボニル基、1-(6-クロロピリダジン-3-イル)-ピペリジン-4-カルボニル基、1-(ピリダジン-3-イル)-ピペリジン-4-カルボニル基、1-(2-クロロピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-カルボニル基、1-(ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-カルボニル基、1-(4-ピリジン-4-イルメチル)-ピペリジン-4-カルボニル基、1-(4-ピリジン-4-カルボニル)-ピペリジン-4-カルボニル基、4-メチル-2-ピリジル-4-イル-チアゾール-5-カルボニル基のいずれかであるベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

また、一般式 (1-1) 中、Z<sub>1</sub> が、カルボキシエチル基、エトキシカルボニルエチル基、カルボキシビニル基、エトキシカルボニルビニル基、カルバモイルエチル基、カルバモイルビニル基、カルボキシル基、エトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、スルホエチル基、スルホビニル基、ホスホノビニル基、ジエトキシホスホリルビニル基、モノエトキシヒドロキシホスホリルビニル基、ホスホノエチル基、ジエトキシホスホリルエチル基、モノエトキシヒドロキシホスホリルエチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシプロピル基、アセトキシメチル基

のいずれかであるベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

又、一般式 (1-1) 中、L が式 (2) の有機基を示し、Y が式 (10) の有機基を示し、 $V_1$  が、1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシベンゾイル基、もしくは1-(4-ピリジル)-ピペリジン-4-カルボニル基のいずれかを示し、 $Z_1$  が、カルボキシエチル基、エトキシカルボニルエチル基、スルホエチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシプロピル基のいずれかであるベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

又、一般式 (1-1) 中、L が式 (2) ~ (4) の有機基を示し、Y が式 (10) ~ (13) の有機基を示すベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

又、一般式 (1-1) 中、

L が式 (2) ~ (4) のいずれかの有機基の場合、 $V_1$  は、水素原子、置換基を有してもよいベンゾイル、ベンゼンスルホニル、2-ナフタレンスルホニル、シンナモイル、ピペリジンカルボニル、フェニルアセチル、フェニルチオカルボニルもしくはベンズイミドイル基または置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルカンスルホニル基を示し、L が式 (5) の有機基の場合、 $V_1$  は置換基を有していてもよい炭素数4から10のアリール基を示し、

L が式 (2) ~ (5) のいずれかの有機基の場合において、 $V_1$  が置換基を有する場合の置換基としては、カルボキシル基、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数2~7のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、炭素数4~7のトリアルキルアミノ基、アミノ基、炭素数2~7のモノもしくはジアルキルアミノ基、炭素数1~8のアシル基、ハロゲノ基、アミノ基、炭素数1~6のモノもしくはジアルキルアミノ基、炭素数4~6のアリールアミノ基、炭素数2~7のアルコキシカルボニルアミノ基、炭素数1~3のアミ

ノアルキル基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミノアルキル基、炭素数4～10のN-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノアルキル基、ビペリジルオキシ基、炭素数6～10のイミノアルキルビペリジルオキシ基、炭素数8～14のアルコキシカルボニルビペリジルオキシ基、ピロリジニルオキシ基、炭素数5～9のイミノアルキルピロリジニルオキシ基、炭素数7～13のアルコキシカルボニルピロリジニルオキシ基、炭素数2～7のヒドロキシカルボニルアルキル基、炭素数3～8のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数3～7のヒドロキシカルボニルアルケニル基、炭素数4～8のアルコキシカルボニルアルケニル基、炭素数4～10のアリール基、炭素数6～12のアリールアルケニル基、炭素数1～10のアルコキシ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、炭素数3～8のアルキル基、炭素数4～10のアリールスルホニル基、炭素数5～12のアリールアルキル基、ビペラジンカルボニル基、炭素数7～10のイミノアルキルビペラジンカルボニル基、ビペラジンスルホニル基、炭素数6～9のイミノアルキルビペラジンスルホニル基、炭素数6～9のビペリジルアルキル基、炭素数8～12のイミノアルキルビペリジルアルキル基、炭素数6～9のビペリジリデンアルキル基、炭素数8～12のイミノアルキルビペリジリデンアルキル基、グアニジノ基、炭素数3～5のジアルキルグアニジノ基、ホスホノ基、炭素数2～9のジアルコキシホスホリル基、または炭素数1～4のモノアルコキシヒドロキシホスホリル基が挙げられ、

Yは式(10)～(16)のいずれかを示し、式(10)及び(11)中、nは1又は2の整数を示し

Z<sub>1</sub>は式(17)又は(18)のいずれかを示し、式中、mは1～3の整数を示し、R<sup>2</sup>はヒドロキシル基、炭素数1～5のアルコキシ基、アミノ基、炭素数1～6のモノもしくはジアルキルアミノ基を示す、ベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

ここで、Lが式(2)の有機基を示し、Wが水素原子を示し、Xが水素原子、カルボキシメチル基、エトキシカルボニルメチル基のいずれかを示すのが好ましい。

又、Yが式(10)の有機基を示し、nが1の整数を示すのが好ましい。

又、V<sub>1</sub>が、1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシベンゾイル基、1-(4-ピリジル)-ピペリジン-4-カルボニル基のいずれかであるのが好ましい。

又、Z<sub>1</sub>が、カルボキシエチル基、エトキシカルボニルエチル基、カルボキシビニル基、エトキシカルボニルビニル基、カルバモイルエチル基、カルバモイルビニル基のいずれかであるのが好ましい。

又、Lが式(2)の有機基を示し、Yが式(10)の有機基を示し、V<sub>1</sub>が、1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシベンゾイル基、もしくは1-(4-ピリジル)-ピペリジン-4-カルボニル基のいずれかを示し、Z<sub>1</sub>が、カルボキシエチル基、エトキシカルボニルエチル基、カルバモイルエチル基のいずれかであるのが好ましい。

一般式(1-2)で表されるベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩は、活性化血液凝固第X因子に対する阻害効果を有する。式中、Z<sub>11</sub>は上記したとおりであり、Eは油溶性有機基であって、一般式(1-2)中の他の基とあいまって一般式(1-2)で表される化合物に活性化血液凝固第X因子に対する阻害効果を付与するものである。活性化血液凝固第X因子に対する阻害効果は、明細書の実施例に記載の方法に基づいて求めることができる。ここで、基Eとしては、ベンゼン環に結合する結合基と末端芳香族基及び/又は複素環基を含む基であって、基全体としてがあげられる。ここで、結合基としては、酸素原子や窒素原子を含んでいてもよいアルキレン基やオキシアルキレン基などの脂肪族の有機基があげられ、末端芳香族基及び/又は複素環基としては、フェニル基、ナフチル

基、ピペリジン基やピリジン基などがあげられる。油溶性有機基としては、一般式 (1-1) 中の  $-Y-L-V_1$  基と同義のものが好ましく、かつ  $L$  が式 (2) の有機基を示し、 $Y$  が式 (10) の有機基を示し、 $V_1$  が、1-アセトイミドイル-4-ビペリジルオキシベンゾイル基、もしくは1-(4-ピリジル)-ビペリジン-4-カルボニル基のいずれかを示すのが好ましい。

一般式 (1-3) 中、 $L$  の好ましいもの及びより好ましいものなどは、上記一般式 (1-1) におけると同様である。尚、 $L$  が式 (2) ~ (5) のいずれかの有機基の場合の  $V_2$  及びその置換基は、上述した通りである。特に好ましい  $V_2$  は置換基を有するベンゾイル基であり、その置換基としては炭素数4~7のトリアルキルアミノ基、炭素数9~13のジアルコキシベンゾイル基、炭素数6~9の1-アルキルピリジニオ基が挙げられる。

$V_2$  としては、4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)ベンゾイル基、1-(1-メチルピリジニウム-4-イル)ビペリジン-4-カルボニル基、4-(1-メチル-2-イミダゾリン-2-イル)ベンゾイル基のいずれかであるのが好ましい。

$Y$  は上記一般式 (1-1) における式 (10) ~ (16) のいずれかを示し、 $Z_2$  は水素原子、炭素数1~6のアルキル基、ハロゲノ基または式 (13-2) を示す。 $Y$  における好ましいものは、一般式 (1-1) におけると同様である。 $Z_2$  における好ましいものは、式 (13-2) で、 $R_{22}$  がカルボキシル基である。

一般式 (1-3) 中、 $L$  が式 (2) の有機基を示し、 $W$  が水素原子を示し、 $X$  が水素原子を示し、 $V_2$  が、4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)ベンゾイル基、1-(1-メチルピリジニウム-4-イル)ビペリジン-4-カルボニル基、4-(1-メチル-2-イミダゾリン-2-イル)ベンゾイル基のいずれかを示し、 $Z_2$  が、水素原子、2-カルボキシ-2-オキソエチル基のいずれかであるのが好ましい。

又、一般式 (1-3) 中、L が式 (2) の有機基を示し、W が水素原子を示し、X が水素原子を示し、V<sub>2</sub> が、4-(1-メチル-2-イミダゾリン-2-イル)ベンゾイル基を示し、Z<sub>2</sub> が、2-カルボキシ-2-オキソエチル基のいずれかであるのが好ましい。

一般式 (1-4) 中、W、X 及び V<sub>1</sub> として好ましいもの及びより好ましいものは、上記一般式 (1-1) におけると同じであり、L<sub>2</sub> は式 (2) 又は式 (4) が好ましく、より好ましくは式 (2) である。

Y<sub>2</sub> は式 (10) で表されるものが好ましく、R<sup>3</sup> は水素原子、炭素数 1~3 のアルキル基、アセチル基が好ましく、より好ましくは水素原子である。

一般式 (1-4) 中、L<sub>2</sub> が式 (2) の有機基を示し、W が水素原子を示し、X が水素原子、カルボキシメチル基、エトキシカルボニルメチル基のいずれかを示すのが好ましい。

又、一般式 (1-4) 中、Y<sub>2</sub> が式 (10) の有機基を示し、n が 1 又は 2 の整数を示すのが好ましい。特に、n が 1 の整数を示すのが好ましい。

又、一般式 (1-4) 中、V<sub>1</sub> が、1-アセトイミドイル-4-ビペリジルオキシベンゾイル基、1-(4-ピリジル)-ビペリジン-4-カルボニル基、1-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジン-4-イル)-ビペリジン-4-カルボニル基、1-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル)-ビペリジン-4-カルボニル基、1-(6-クロロピリダジン-3-イル)-ビペリジン-4-カルボニル基、1-(ピリダジン-3-イル)-ビペリジン-4-カルボニル基、1-(2-クロロピリミジン-4-イル)-ビペリジン-4-カルボニル基、1-(ピリミジン-4-イル)-ビペリジン-4-カルボニル基、1-(4-ピリジン-4-イルメチル)-ビペリジン-4-カルボニル基、1-(4-ピリジン-4-カルボニル)-ビペリジン-4-カルボニル基、4-メチル-2-ピリジル-4-イル-チアゾール-5-カルボニル基のいずれかであるのが好ましい。

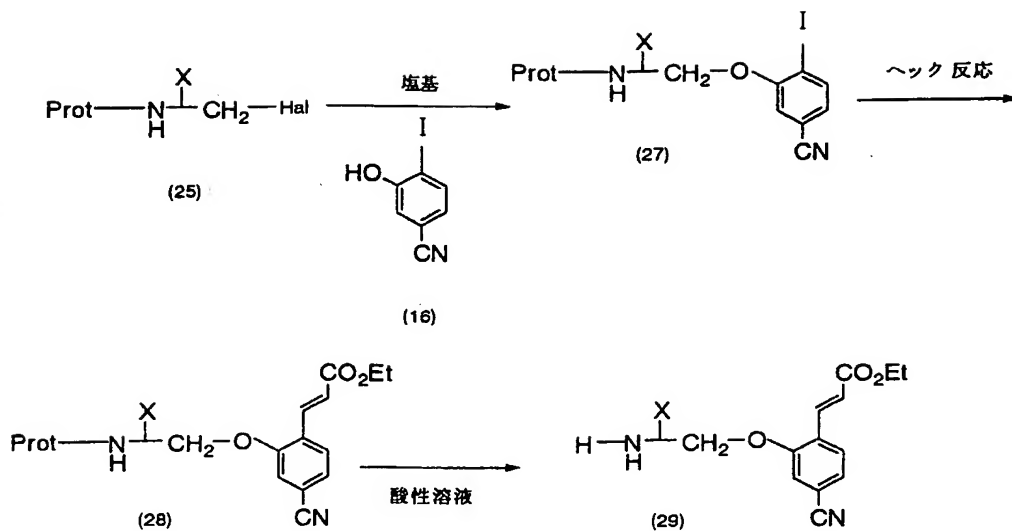
又、一般式 (1-4) 中、L<sub>2</sub> が式 (2) の有機基を示し、Y が式 (10) の有機

基を示し、 $V_1$ が、1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシベンゾイル基、もしくは1-(4-ピリジル)-ピペリジン-4-カルボニル基のいずれかを示し、 $R^3$ が、水素原子であるのが好ましい。

以下に、本発明の化合物の代表的な製造法を説明する。

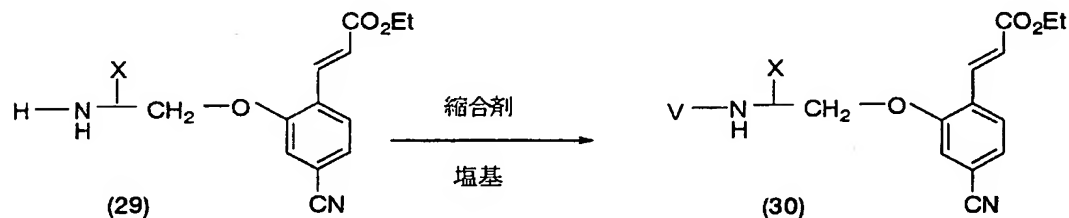
窒素上を例えばベンジルオキシカルボニル基或いはトートキシカルボニル基で保護したアミノアルキルハライド(25)に、溶媒として例えばジメチルホルムアミド等を用い、例えば炭酸カリウム等の塩基存在下3-ヒドロキシ-4-ヨードベンゾニトリル(26)を作用させることにより(27)を得ることができる。そして得られた(27)を、溶媒として例えばジメチルホルムアミド等を用い、例えばアクリル酸エチルとを例えばヘック反応等により縮合させることによりアクリル酸誘導体(28)へ導くことができる。得られた(28)の窒素上の保護基は、例えば4規定塩化水素のジオキサン溶液等酸性溶液中で脱保護することによりアミン(29)を得ることができる。





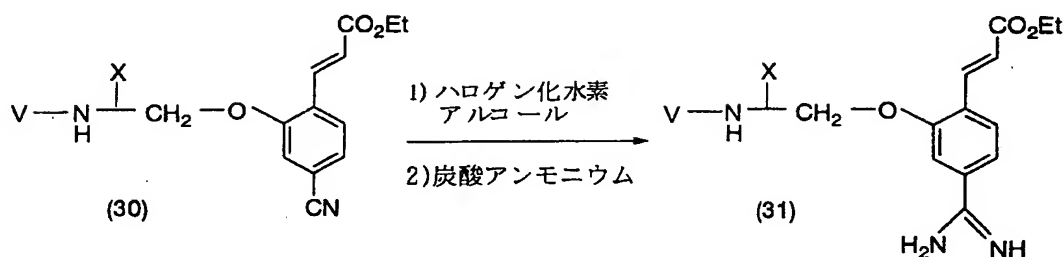
ProtはBoc基、Z基などの保護基を示す。Halはハロゲン原子を示す。

続いて、溶媒として例えばジメチルホルムアミド等を用い、アミン (29) に、例えばトリエチルアミン等の塩基存在下、縮合剤を作用させることにより、カルボン酸との縮合を行い、アミド (30) を得ることができる。

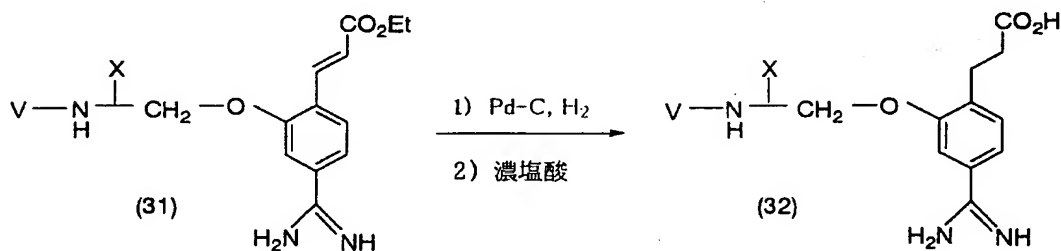


前記のアミド (30) に対し、例えば塩化水素等のハロゲン化水素を含有する、例えばエタノール等のアルコールを作用させ、続いて炭酸アンモニウム等のアンモニウム塩を反応させることによりシアノ基をアミジノ基へと変換することができる。この様な工程により、一般式 (1-1) においてLが式 (2)、Yが式 (10)、

Zが式(18)で表されるベンズアミジン誘導体(31)を製造することができる。



ベンズアミジン誘導体(31)を、溶媒として例えばメタノール等のアルコールを用い、例えばパラジウムカーボン等の触媒存在下、水素雰囲気下で反応させ、続いて、例えば濃塩酸等の酸性水溶液により加水分解することにより、一般式(1-1)においてLが式(2)、Yが式(10)、Zが式(17)で表されるベンズアミジン誘導体(32)を製造することができる。



このようにして製造される本発明の化合物又はその塩は、公知の分離精製手段、例えば抽出、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶析、再結晶、転溶、各種クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

本発明のベンズアミジン誘導体の塩は医薬的に許容しうるものであれば良く、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、乳酸、サリチル酸、マンデル酸、クエン酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、タンニン酸、リンゴ酸、トシル酸、メタンスルホン酸、ベン

ゼンシルホン酸などの有機酸との酸付加塩を挙げることができる。

本発明の化合物またはその塩は、そのままあるいは各種の医薬組成物として投与される。このような医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤、糖衣剤、またはデボー剤にしてよく、普通の製剤助剤を用いて常法に従って製造する事ができる。例えば錠剤は、本発明の有効成分であるベンズアミジン誘導体を既知の補助物質、例えば乳糖、炭酸カルシウムまたは磷酸カルシウム等の不活性希釈剤、アラビアゴム、コーンスターチまたはゼラチン等の結合剤、アルギン酸、コーンスターチまたは前ゼラチン化デンプン等の膨化剤、ショ糖、乳糖またはサッカリン等の甘味剤、ペパーミント、アカモノ油またはチェリー等の香味剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはカルボキシメチルセルロース等の滑湿剤と混合することによって得られる。

本発明のベンズアミジン誘導体又はその塩を抗凝固剤として使用する場合の投与経路は、経口、非経口のいずれであってもよく、投与量は患者の年齢、体重、状態、および投与方法によって異なるが、成人への一日当りの投与量としては、通常、経口投与の場合で0.01～1000mg、好ましくは0.1～50mgであり、非経口投与の場合で1 $\mu$ g～100mg、好ましくは0.01～10mgである。

以下の実施例により本発明を詳細に説明する。これらは本発明の好ましい実施態様でありこれら実施例に限定されるものではない。

実施例 1 3-[4-アミジノ-2-(2-(4-(1-(1-アセトイミドイル)-4-ビペリジルオキシ)ベンゾイルアミノ)エトキシ)フェニル]アクリル酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 4-(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ビペリジルオキシ)安息香酸エチルの合成

4-ヒドロキシ安息香酸エチル 1.7 g (10.2 mmol)、4-ヒドロキシビペリジンをジ-*t*-ブチルジカルボネートを用いて常法により *t*-ブトキシカルボニル化して得た 1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシビペリジン 1.76 g (9.3 mmol)、トリフェニルホスフィン 2.44 g (9.3 mmol) をテトラヒドロフラン 40 ml に溶解し、アゾジカルボン酸ジエチル 1.62 g (9.3 mmol) を室温で加え一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 1.57 g (4.5 mmol) 収率 44%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.38 (3H, t), 1.50 (9H, s), 1.70-1.80 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 3.30-3.41 (2H, m), 3.63-3.75 (2H, m), 4.35 (2H, q), 4.55 (1H, m), 6.90 (2H, d), 8.00 (2H, d)

工程 2 4-(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ビペリジルオキシ)安息香酸の合成

4-(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ビペリジルオキシ)安息香酸エチル 847 mg (2.43 mmol) をエタノール 50 ml に溶解し、1規定水酸化ナトリウム溶液を 5 ml を加え 3 日間室温で攪拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 697 mg (2.2 mmol) 収率 92%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.50 (9H, s), 1.70-2.00 (4H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 4.60 (1H, s), 6.95 (2H, d), 8.05 (2H, d)

### 工程3 3-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸の合成

3-ヒドロキシ安息香酸 30.0 g (217 mmol) を酢酸 200 ml に溶解し、一塩化ヨウ素 53.0 g (326 mmol) を室温で加えた。45°C で15時間攪拌後、溶媒を減圧留去して得た残渣を1%チオ硫酸ナトリウム水溶液 500 ml で2回、水 500 ml で2回洗浄し、80°C で減圧乾固させることで、表題化合物を得た。

収量 17.2 g (65.2 mmol) 収率 30%

MS (FAB, m/z) 265 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.13 (1H, dd), 7.43 (1H, d), 7.80 (1H, d)

### 工程4 3-ヒドロキシ-4-ヨードベンゾニトリルの合成

3-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸 22.3 g (89.7 mmol) をテトラヒドロフラン 300 ml に溶解したものにクロロギ酸エチル 19.7 ml (206 mmol)、トリエチルアミン 28.7 ml (206 mmol) を0°C で加えた。15分攪拌後、生成したトリエチルアミン塩酸塩を濾別し、アンモニアをバブリングして得られたテトラヒドロフラン溶液 300 ml に、濾液を0°C で加えた。室温で10時間攪拌後、溶媒を減圧留去して得られた残留物をジオキサン 450 ml に溶解し無水トリフルオロ酢酸 17.4 ml (117 mmol)、ピリジン 21.8 ml (269 mmol) を0°C で加えた。室温で18時間攪拌後、溶媒を減圧留去して得られた残留物をクロロホルムを抽出溶媒とし常法に従って処理し油状残渣を得た。得られた残留物をテトラヒドロフラン:メタノール (1:

1) 180 ml に溶解したものに 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 90 ml (90.0 mmol) を室温で加えた。そのまま 4 時間攪拌後、溶媒を減圧留去し、得られた残留物をジクロロメタンで洗浄した。続いて、1 規定塩化水素で酸性とし酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトクラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 9.29 g (37.9 mmol) 収率 42%

MS (FAB, m/z) 246 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.63 (1H, br), 6.96 (1H, dd), 7.23 (1H, d), 7.79 (1H, d)

#### 工程 5 t-ブチル (2-ブロモエチル) カルバマートの合成

2-ブロモエチルアミン 臭化水素酸塩 9.22 g (45 mmol) をジクロロメタン 100 ml に溶解し、ジ-t-ブチルジカルボネート 7.64 g (35 mmol)、トリエチルアミン 10.0 g (99 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン 100 mg (0.82 mmol) を加え一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 5.99 g (26.7 mmol) 収率 76%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.45 (9H, s), 3.46 (2H, dt), 3.51 (2H, t), 4.95 (1H, br)

#### 工程 6 3-[2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]-4-ヨードベンゾニトリルの合成

t-ブチル (2-ブロモエチル) カルバマート 18.5 g (82.6 mmol) を DMF 200 ml に溶解させ、3-ヒドロキシー-4-ヨードベンゾニトリル 10.1 g (41.3 mmol)、炭酸カリウム 5.7 g (41.3 mmol) を加え 75°C で 3 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 11.0 g (28.4 mmol) 収率 69%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46 (9H, s), 3.62 (2H, dt), 4.12 (2H, t), 7.02 (2H, d), 7.88 (2H, d).

工程7 3-[2-(2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ)-4-シアノフェニル]アクリル酸エチルの合成

3-[2-(2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ)-4-ヨードベンゾニトリル] 11.0 g (28.4 mmol) を DMF 200 ml に溶解させ、アクリル酸エチル 15.4 ml (142 mmol)、トリエチルアミン 20 ml (142 mmol)、酢酸パラジウム 127 mg (0.567 mmol) を加え 100°C で一晩撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 9.6 g (26.7 mmol) 収率 94%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.38 (3H, t), 1.46 (9H, s), 3.62 (2H, dt), 4.16 (2H, t), 4.28 (2H, q), 6.56 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.96 (1H, d)

工程8 3-[4-シアノ-2-(2-(4-(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)ベンゾイルアミノ)エトキシ)フェニル]アクリル酸エチルの合成

3-[2-(2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ)-4-シアノフェニル]アクリル酸エチル 2.72 g (7.56 mmol) をジオキサン 10 ml、4規定塩化水素のジオキサン溶液 20 ml に溶解させ、室温で4時間撹拌した。

溶媒を減圧留去して得られた粗製物をジクロロメタン 50 ml に溶解し、4-(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)安息香酸 2.67 g (8.32 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイ

ミド塩酸塩 1.59 g (8.32 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1.12 g (8.32 mmol)、トリエチルアミン 3.16 ml (22.7 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 3.0 g (5.33 mmol) 収率 71%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.33 (3H, t), 1.47 (9H, s), 1.64-1.79 (2H, m), 1.86-1.98 (2H, m), 3.24-3.42 (2H, m), 3.60-3.73 (2H, m), 3.92 (2H, dt), 4.24 (2H, q), 4.28 (2H, t), 4.45-4.53 (1H, m), 6.57 (1H, d), 6.77 (1H, t), 6.88 (2H, d), 7.18 (1H, d), 7.23 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.77 (2H, d), 7.97 (1H, d)

工程9 3-[4-アミノ-2-(2-(4-(1-(1-アセトイミドイル)-4-ピペリジルオキシ)ベンゾイルアミノ)エトキシ)フェニル]アクリル酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-[4-シアノ-2-(2-(4-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)ベンゾイルアミノ)エトキシ)フェニル]アクリル酸エチル 3.0 g (5.33 mmol) をエタノール 4 ml、4 規定塩化水素のジオキサン溶液 20 ml に溶解し、室温で3日間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をエタノール 20 ml に溶解し、炭酸アンモニウム 906 mg を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をエタノール 20 ml に溶解し、エチルアセトイミダート 3.28 g (26.7 mmol)、トリエチルアミン 7.42 ml (53.3 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v)、水とアセトニトリルの混合溶液で溶出し目的のフラクションを凍結乾燥することに



より、表題化合物を得た。

収量 2.3 g (3.07 mmol) 収率 37%

MS (ESI, m/z) 522 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.23 (3H, t), 1.67-1.87 (2H, m), 2.00-2.25 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.45-3.60 (2H, m), 3.66-3.77 (4H, m), 4.17 (2H, q), 4.34 (2H, t), 4.73-4.76 (1H, m), 6.79 (1H, d), 7.05 (2H, t), 7.43 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.84 (2H, d), 7.92 (1H, br), 7.97 (1H, d), 8.64 (2H, br), 9.19 (1H, br), 9.37 (4H, br)

実施例 2 3-[4-アミノ-2-(2-(4-(1-(1-アセトイミドイル)-4-ピペリジルオキシ)ベンゾイルアミノ)エトキシ)フェニル]アクリル酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-[4-アミノ-2-(2-(4-(1-(1-アセトイミドイル)-4-ピペリジルオキシ)ベンゾイルアミノ)エトキシ)フェニル]アクリル酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩 550 mg (0.734 mmol) を濃塩酸 10 ml に溶解し、50℃で6時間撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 440 mg (0.610 mol) 収率 83%

MS (ESI, m/z) 494 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.67-1.87 (2H, m), 2.00-2.17 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.45-3.59 (2H, m), 3.64-3.76 (4H, m), 4.33 (2H, t), 4.73-4.87 (1H, m), 6.70 (1H, d), 7.06 (2H, d), 7.43 (1H, d), 7.54 (1H, br), 7.85 (2H, d), 7.90 (1H, br), 7.95 (1H, d), 8.62 (1H, br), 8.70 (1H, t), 9.17 (1H, br), 9.28 (2H, br), 9.36 (2H, br)

実施例 3 3-[4-アミノ-2-(2-(4-(1-(1-アセトイミド

イル) - 4 - ビペリジルオキシ) ベンゾイルアミノ) エトキシ) フェニル] プロ  
ピオン酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3 - [4 - アミジノ - 2 - (2 - (4 - (1 - (1 - アセトイミドイル) - 4 -  
ビペリジルオキシ) ベンゾイルアミノ) エトキシ) フェニル] アクリル酸エチル ニ  
トリフルオロ酢酸塩 1.2 g (1.60 mmol) をメタノール 50 ml に溶解  
し、パラジウム - 炭素 100 mg を加え、水素存在下一晩撹拌した。溶媒を留去  
して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 1.1 g (1.46 mmol) 収率 91%

MS (ESI, m/z) 524 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.16 (3H, t), 1.67-1.76 (2H, m), 2.00-2.25 (2H, m), 2.29 (3H, s),  
2.58 (2H, t), 2.90 (2H, t), 3.46-3.58 (2H, m), 3.63-3.84 (4H, m), 3.98 (2H, q), 4.23 (2H, t),  
4.74-4.87 (1H, m), 7.08 (1H, d), 7.36 (1H, br), 7.38 (2H, d), 7.84 (2H, d), 8.61 (2H, br),  
9.11 (2H, br), 9.16 (1H, br), 9.24 (2H, br)

実施例 4 3 - [4 - アミジノ - 2 - (2 - (4 - (1 - (1 - アセトイミド  
イル) - 4 - ビペリジルオキシ) ベンゾイルアミノ) エトキシ) フェニル] プロ  
ピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3 - [4 - アミジノ - 2 - (2 - (4 - (1 - (1 - アセトイミドイル) - 4 -  
ビペリジルオキシ) ベンゾイルアミノ) エトキシ) フェニル] プロピオン酸エチ  
ル ニトリフルオロ酢酸塩 600 mg (0.799 mmol) を濃塩酸 10 ml  
に溶解し、50 °C で 4 時間撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1  
工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 480 mg (0.663 mmol) 収率 77%

MS (ESI, m/z) 496 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.66-1.87 (2H, m), 2.02-2.17 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.52 (2H, t), 2.78 (2H, t), 3.44-3.62 (2H, m), 3.64-3.75 (4H, m), 4.42 (2H, t), 4.74-4.86 (1H, m), 7.06 (2H, d), 7.37 (1H, br), 7.39 (2H, d), 7.85 (2H, d), 8.64 (2H, br), 9.19 (1H, d), 9.23 (2H, br), 9.25 (2H, br)

実施例 5 3-[4-アミジノ-2-(2-(1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]プロピオン酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボン酸エチルの合成

4-クロロピリジン塩酸塩 4.0 g (26.6 mmol)、ピペリジン-4-カルボン酸エチル 4.2 g (26.6 mmol)、トリエチルアミン 7.4 ml (53.2 mmol) をキシレン 100 ml 中 130°C で 24 時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 2.95 g (12.6 mmol) 収率 47%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.25 (3H, t), 1.71-1.85 (2H, m), 2.00 (2H, d), 2.50-2.60 (1H, m), 2.90 (2H, t), 3.81 (2H, d), 4.20 (2H, q), 6.66 (2H, d), 8.26 (2H, d)

工程 2 1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボン酸 塩酸塩の合成

1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボン酸エチル 2.95 g (12.6 mmol) をジオキサン 100 ml 中攪拌し、1 規定塩酸 50 ml を加え、95°C で 20 時間攪拌した。溶媒を留去して表題化合物の粗製物を得た。

収量 3.21 g (11.5 mmol) 収率 91%

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.54 (2H, t), 1.90 (2H, t), 2.60-2.70 (1H, m), 3.30 (2H, t), 4.10 (2H, d), 7.19 (2H, d), 8.20 (2H, d)

工程3 3-[4-シアノ-2-(2-(1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]アクリル酸エチルの合成  
3-[2-(2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ)-4-シアノフェニル]アクリル酸エチル 3.0 g (8.33 mmol) を4規定塩化水素のジオキサン溶液 20 ml、ジオキサン 10 ml に溶解し、室温で4時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をDMF 50 ml に溶解し、1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボン酸 塩酸塩 2.22 g (9.17 mmol)、プロモトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスファート 4.27 g (9.17 mmol)、トリエチルアミン 3.48 ml (25.0 mmol) を加え、室温で3日間攪拌した。溶媒を留去後、粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 2.3 g (5.13 mmol) 収率 62%

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.26 (3H, t), 1.50-1.68 (2H, m), 1.68-1.73 (2H, m), 2.62-2.68 (1H, m), 2.94-3.06 (2H, m), 3.40-3.53 (2H, m), 3.95-4.25 (6H, m), 6.76 (1H, dd), 6.94 (2H, d), 7.44 (1H, dd), 7.62 (1H, br), 7.83 (1H, dd), 7.90 (1H, d), 9.01 (1H, t), 8.15 (2H, d)

工程4 3-[4-アミジノ-2-(2-(1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]プロピオン酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-[4-シアノ-2-(2-(1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]アクリル酸エチル 2.3 g (5.13 mmol) を4規定塩化水素のジオキサン溶液 20 ml、エタノール 4 ml

に溶解し、室温で4日間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をエタノール30mlに溶解し、炭酸アンモニウム872mgを加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をメタノール30mlに溶解し、パラジウム-炭素200mgを加え、水素存在下一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程9と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 1.5g (2.16mmol) 収率 42%

MS (ESI, m/z) 468 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.15 (3H, t), 1.50-1.67 (2H, m), 1.76-1.81 (2H, m), 2.52-2.60 (1H, m), 2.62 (2H, dd), 2.89 (2H, dd), 3.15-3.28 (2H, m), 3.49 (2H, dt), 4.03 (2H, q), 4.12 (2H, t), 4.20 (2H, d), 7.19 (2H, d), 7.37 (3H, br), 8.18 (1H, d), 8.21 (2H, d), 9.23 (2H, br), 9.25 (2H, br)

実施例6 3-[4-アミノ-2-(2-(1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]プロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-[4-アミノ-2-(2-(1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]プロピオン酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩250mg (0.359mmol)を濃塩酸10mlに溶解し、50°Cで4時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程9と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 480mg (0.330mmol) 収率 92%

MS (ESI, m/z) 440 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.50-1.67 (2H, m), 1.76-1.92 (2H, m), 2.54 (2H, dd), 2.55-2.67 (1H, m), 2.88 (2H, dd), 3.12-3.29 (2H, m), 3.49 (2H, dt), 4.12 (2H, t), 4.20 (2H, d), 7.18

(2H, d), 7.36 (2H, br), 7.37 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.20 (2H, d), 9.14 (2H, br), 9.24 (2H, br)

実施例7 (3R)-3-[4-アミノ-2-(3-エトキシカルボニル-2-(4-(1-(1-アセトイミドイル)-4-ビベリジルオキシ)ベンゾイルアミノ)プロポキシ)フェニル]アクリル酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程1 (3R)-3-t-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシブタン酸ベンジルの合成

N-t-ブトキシカルボニル-D-アスパラギン酸-β-ベンジルエステル15.0g (46.4mmol)、トリエチルアミン6.47ml (46.4mmol)をテトラヒドロフラン230mlに溶解し、氷冷下クロロギ酸エチル4.4ml (46.4mmol)を加え15分間攪拌した。生じた析出物を吸引濾過により除去し、濾液に氷5g、水素化ホウ素ナトリウム1.8g (46.4mmol)を氷冷下加え1.5時間攪拌した。続いてここに1規定塩化水素水溶液を200mlを加え室温で更に1時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 10.2g (32.8mmol) 収率 71%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42 (9H, s), 2.66 (2H, d), 3.65 (2H, dd), 4.00 (1H, ddt), 5.14 (2H, s), 7.35-7.40 (5H, m)

工程2 (3R)-3-t-ブトキシカルボニルアミノ-4-(5-シアノ-2-ヨードフェノキシ)ブタン酸ベンジルの合成

(3R)-3-t-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシブタン酸ベンジ

ル 10.16 g (32.8 mmol) をトルエン 100 ml に溶解し、3-ヒドロキシ-4-ヨードベンゾニトリル 10.5 g (42.7 mmol)、トリフェニルホスフィン 11.2 g (42.7 mmol)、N, N, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキサミド 7.4 g (42.7 mmol) を氷冷下に加え、室温で一晩攪拌した。

溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 11.9 g (22.1 mmol) 収率 67%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (9H, s), 2.90 (2H, t), 4.03 (1H, dd), 4.15 (1H, dd), 4.40-4.50 (1H, m), 5.19 (2H, s), 7.01 (1H, d), 7.30 (1H, s), 7.35-7.40 (5H, m), 7.92 (1H, d)

工程 3 (3R)-3-[2-(3-ベンジルオキシカルボニル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロポキシ)-4-シアノフェニル]アクリル酸エチルの合成

(3R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(5-シアノ-2-ヨードフェノキシ)ブタン酸ベンジル 20.0 g (37.3 mmol) を DMF 150 ml に溶解させ、アクリル酸エチル 10.1 ml (93.3 mmol)、トリエチルアミン 13 ml (93.3 mmol)、酢酸パラジウム 167 mg (0.567 mmol) を加え 100 °C で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 13 g (25.6 mmol) 収率 69%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.36 (3H, t), 1.44 (9H, s), 2.77-2.84 (2H, m), 4.03-4.22 (2H, m), 4.24 (2H, q), 4.37-4.50 (1H, m), 5.16 (2H, s), 6.50 (1H, d), 7.19 (1H, d), 7.23-7.36 (6H, m), 7.61 (1H, d), 7.93 (1H, d)

工程4 (3R)-3-[2-(2-アミノ-3-ベンジルオキシカルボニル-プロポキシ)-4-シアノフェニル]アクリル酸エチル 一塩酸塩の合成

(3R)-3-[2-(3-ベンジルオキシカルボニル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロポキシ)-4-シアノフェニル]アクリル酸エチル 13 g (25.6 mmol) をジオキサン 20 ml、4 規定塩化水素のジオキサン溶液 20 ml に溶解させ、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去して粗製物を得た。

収量 7.8 g (17.6 mmol) 収率 69%

工程5 (3R)-3-[2-(3-ベンジルオキシカルボニル-2-(4-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)ベンゾイルアミノ)プロポキシ)-4-シアノフェニル]アクリル酸エチルの合成

(3R)-3-[2-(2-アミノ-3-ベンジルオキシカルボニル-プロポキシ)-4-シアノフェニル]アクリル酸エチル 一塩酸塩 3.5 g (7.87 mmol) を DMF 50 ml に溶解し、4-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)安息香酸 2.8 g (8.65 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 1.65 g (8.65 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1.17 g (8.65 mmol)、トリエチルアミン 3.28 ml (23.6 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 3.2 g (4.50 mmol) 収率 57%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.32 (3H, t), 1.47 (9H, s), 1.66-1.83 (3H, m), 1.88-2.02 (2H, m), 2.83-3.07 (2H, m), 3.30-3.42 (2H, m), 3.63-3.78 (2H, m), 4.04-4.25 (2H, m), 4.27 (2H, q), 4.50-4.60 (2H, m), 4.84-4.97 (1H, m), 5.30 (2H, s), 6.52 (1H, d), 6.91 (1H, d), 7.11 (1H,



br), 7.29 (7H, br), 7.57 (1H, d), 7.73 (2H, d), 7.92 (1H, d)

工程 6 (3R) - 3 - [4 - アミジノ - 2 - (3 - エトキシカルボニル - 2 - (4 - (1 - (1 - アセトイミドイル) - 4 - ビベリジルオキシ) ベンゾイルアミノ) プロボキシ) フェニル] アクリル酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成  
(3R) - 3 - [2 - (3 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - (4 - (1 - ト - ブトキシカルボニル - 4 - ビベリジルオキシ) ベンゾイルアミノ) プロボキシ) - 4 - シアノフェニル] アクリル酸エチル 3.2 g (4.50 mmol) を 4 規定塩化水素のジオキサン溶液 25 ml、エタノール 5 ml に溶解し、室温で 4 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をエタノール 20 ml に溶解し、炭酸アンモニウム 760 mg を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をエタノール 50 ml に溶解し、エチルアセトイミダート 3.0 g (26.7 mmol)、トリエチルアミン 5 ml (35.6 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 550 mg (0.659 mmol) 収率 17%

MS (ESI, m/z) 608 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.14 (3H, t), 1.22 (3H, t), 1.68-1.76 (2H, m), 2.00-2.16 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.80 (2H, d), 3.47-3.60 (2H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 4.05 (2H, q), 4.14 (2H, q), 4.23-4.35 (2H, m), 4.70-4.88 (2H, m), 6.77 (1H, d), 7.06 (2H, d), 7.43 (1H, d), 7.56 (1H, br), 7.82 (2H, d), 7.87 (1H, d), 7.97 (1H, d), 8.50 (1H, d), 8.60 (1H, br), 9.15 (1H, br), 9.23 (2H, br), 9.35 (2H, br)

実施例 8 (3R) - 3 - [4 - アミジノ - 2 - (3 - エトキシカルボニル - 2 - (4 - (1 - (1 - アセトイミドイル) - 4 - ビベリジルオキシ) ベンゾイ

ルアミノ) プロボキシ) フェニル] アクリル酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(3R) - 3 - [4 - アミジノ - 2 - (3 - エトキシカルボニル - 2 - (4 - (1 - (1 - アセトイミドイル) - 4 - ビベリジルオキシ) ベンゾイルアミノ) プロボキシ) フェニル] アクリル酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩 200 mg (0.240 mmol) を濃塩酸 5 ml に溶解し、50℃で2時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 120 mg (0.154 mmol) 収率 64%

MS (ESI, m/z) 552 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.70-1.85 (2H, m), 2.00-2.14 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.78 (2H, d), 3.71-3.84 (2H, m), 4.22-4.34 (2H, m), 4.29 (2H, d), 4.62-4.73 (1H, m), 4.77-4.86 (1H, m), 6.68 (1H, d), 7.06 (2H, d), 7.43 (1H, d), 7.56 (1H, br), 7.82 (2H, d), 7.86 (1H, d), 7.94 (1H, d), 8.50 (1H, d), 8.62 (1H, br), 9.17 (1H, br), 9.31 (2H, br), 9.32 (2H, br)

実施例 9 (3R) - 4 - [5 - アミジノ - 2 - (2 - エトキシカルボニルエチル) フェノキシ] - 3 - [4 - (1 - (1 - アセトイミドイル) - 4 - ビベリジルオキシ) ベンゾイルアミノ] ブタン酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(3R) - 3 - [2 - (3 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - (4 - (1 - テーブトキシカルボニル - 4 - ビベリジルオキシ) ベンゾイルアミノ) プロボキシ) - 4 - シアノフェニル] アクリル酸エチル 3.2 g (4.50 mmol) を 4 規定塩化水素のジオキサン溶液 25 ml、エタノール 5 ml に溶解し、室温で4日間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をエタノール 20 ml に溶解し、炭酸アンモニウム 765 mg を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた

残留物をエタノール 50 ml に溶解し、エチルアセトイミダート 2.77 g (26.7 mmol)、トリエチルアミン 5 ml (35.6 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をトリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v) 水 50 ml に溶解し、オクタデシル基化学結合型シリカゲル充填剤 (LiChroprep RP-18 37\*440 mm) とする逆相中圧分取クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、精製した。得られた精製物をメタノール 50 ml に溶解し、パラジウム-炭素 600 mg を加え、水素存在下一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 920 mg (1.10 mmol) 収率 24%

MS (ESI, m/z) 608 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.13 (3H, t), 1.15 (3H, t), 1.67-1.86 (2H, m), 2.00-2.16 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.56 (2H, dd), 2.82 (2H, dd), 2.83-2.98 (2H, m), 3.47-3.62 (2H, m), 3.64-3.92 (2H, m), 3.98 (2H, q), 4.06 (2H, q), 4.18 (2H, d), 4.67-4.88 (2H, m), 7.06 (2H, d), 7.37 (1H, br), 7.38 (2H, d), 7.82 (2H, d), 8.45 (1H, d), 8.62 (1H, br), 9.11 (2H, br), 9.16 (1H, br), 9.23 (2H, br)

実施例 10 (3R)-4-[5-アミノ-2-(2-カルボキシエチル)フェノキシ]-3-[4-(1-(1-アセトイミドイル)-4-ピペリジルオキシ)ベンゾイルアミノ]ブタン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(3R)-4-[5-アミノ-2-(2-エトキシカルボニルエチル)フェノキシ]-3-[4-(1-(1-アセトイミドイル)-4-ピペリジルオキシ)ベンゾイルアミノ]ブタン酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩 500 mg (0.600 mmol) を濃塩酸 5 ml に溶解し、50°C で 2 時間攪拌した。溶媒を留去

して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 340 mg (0.435 mmol) 収率 73%

MS (ESI, m/z) 554 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.68-1.86 (2H, m), 2.00-2.17 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.52 (2H, d), 2.76 (2H, dd), 2.83-2.96 (2H, m), 3.48-3.52 (2H, m), 3.69-3.76 (2H, m), 4.12-4.24 (2H, m), 4.63-4.73 (1H, m), 4.75-4.86 (1H, m), 7.06 (2H, d), 7.37 (1H, br), 7.39 (2H, d), 7.83 (2H, d), 8.44 (1H, d), 8.61 (1H, br), 9.09 (2H, br), 9.15 (1H, br), 9.22 (2H, br)

実施例 11 3-[4-アミノ-2-(2-(4-(1-アセトイミドイル-4-ビペリジルオキシ)ベンゾイルアミノ)エトキシ)フェニル]アクリル酸アミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 3-[4-シアノ-2-(2-(4-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリジルオキシ)ベンゾイルアミノ)エトキシ)フェニル]アクリル酸アミドの合成

3-[4-シアノ-2-(2-(4-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリジルオキシ)ベンゾイルアミノ)エトキシ)フェニル]アクリル酸エチル 3.00 g (5.33 mmol) をエタノール 100 ml に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 15 ml を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物に 1 規定塩酸水を加え、酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。得られた粗製物に N、N-ジメチルホルムアミド 30 ml 加え、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (含水) 0.75 g (5.55 mmol)、アンモニウムカルバマート 1.40 g (25.2 mmol)、トリエチルアミン 2 ml (0.015 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 2.12 g (11.09 mmol) 加え、一晩攪拌させた。溶媒

を留去した後、酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、溶媒を留去して得られた残渣物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 1.89 g (3.54 mmol) 収率 66%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.45 (9H, s), 1.60-2.00 (4H, m), 3.28-3.73 (4H, m), 4.02-4.23 (4H, m), 4.51 (1H, br), 5.60 (1H, br), 6.89 (2H, d), 7.00-7.68 (5H, m), 7.75 (2H, d)

工程 2 3-[4-アミノ-2-(2-(4-(1-アセトイミドイル-ベンゾイルアミノ)-4-ピペリジルオキシ)エトキシ)フェニル]アクリル酸アミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-[4-シアノ-2-(2-(4-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)ベンゾイルアミノ)エトキシ)フェニル]アクリル酸アミド 1.89 g (3.54 mmol) を 4 規定塩化水素ジオキサン溶液 40 ml、エタノール 4 ml に溶解し、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去したのち、エタノール 60 ml に溶解し、アンモニウムカルバマート 0.97 g (17.15 mmol) 加え、一晩室温で攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により、精製物を得た。得られた精製物 1.86 g (3.37 mmol) をエタノール 30 ml に溶解し、エチルアセトイミド塩酸塩 1.27 g (10.29 mmol)、トリエチルアミン 2.4 ml (17.15 mmol) 加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 1.10 g (1.53 mmol) 収率 43%

MS (ESI, m/z) 493 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO)  $\delta$  1.68-2.18 (4H, m), 2.29 (3H, s), 3.45-3.90 (6H, m), 4.30 (2H, t), 4.80 (1H, br), 6.92 (1H, d), 7.10 (2H, d), 7.23 (1H, br), 7.45 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.62 (1H, d), 7.64 (1H, br), 7.74 (1H, d), 7.85 (2H, d), 8.62 (1H, br), 8.74 (1H, t), 9.16 (1H, br), 9.22-

9.42 (4H, m)

実施例 12 3-[4-アミノ-2-(2-(4-(1-アセトイミドイル)-4-ピベリジルオキシ)ベンゾイルアミノ)エトキシ)フェニル]プロピオン酸アミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-[4-アミノ-2-(2-(4-(1-アセトイミドイル)ベンゾイルアミノ)エトキシ)フェニル]アクリル酸アミド ニトリフルオロ酢酸塩 1.10 g (1.53 mmol) をエタノール 100 ml に溶解し、10%パラジウム-炭素 (50%含水) 220 mg を加え、水素存在下一晩攪拌した。反応液をセライト濾過し、溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 0.82 g (1.13 mmol) 収率 74%

MS (ESI, m/z) 495 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 1.68-2.17 (4H, m), 2.28 (3H, s), 2.35 (2H, t), 2.85 (2H, t), 3.47-3.85 (6H, m), 4.20 (2H, t), 4.80 (1H, br), 6.80 (1H, br), 7.06 (2H, d), 7.30 (1H, br), 7.33-7.42 (3H, m), 7.85 (2H, d), 8.56-8.70 (2H, m), 9.07-9.28 (5H, m)

実施例 13 (3R)-4-[5-アミノ-2-(2-カルボキシエチル)フェノキシ]-3-[(1-(ピリジン-4-イル)ピベリジン-4-カルボニル)アミノ]ブタン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 (3R)-3-[2-(3-ベンジルオキシカルボニル-2-(1-(ピリジン-4-イル)ピベリジン-4-カルボニル)アミノ)プロポキシ]-4-シアノフェニル]アクリル酸エチル

(3R)-3-[2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ベンジルオキシカルボニル-プロポキシ]-4-シアノフェニル] アクリル酸エチル 7.50 g (14.7 mmol) をジオキサン 14.7 ml、4 規定塩化水素ジオキサン溶液 22.1 ml に溶解させ、室温で 4 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物 7.08 g のうち 6.73 g を DMF 70 ml に溶解し、1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボン酸 塩酸塩 3.74 g (15.4 mmol)、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾニウムクロライド 3.08 g (18.2 mmol)、トリエチルアミン 8.6 ml (61.6 mmol) を 10°C で加え、16 時間攪拌した。

酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

MS (HRFABH+) 597.27 (MH+)

収量 7.83 g (13.1 mmol) 収率 94%

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 1.23 (3H, t), 1.50-1.64 (2H, m), 1.69-1.83 (2H, m), 2.42-2.51 (1H, m), 2.62-2.77 (2H, m), 3.03-3.41 (2H, m), 4.06-4.38 (6H, m), 4.49-4.61 (1H, m), 5.10 (2H, s), 6.74 (1H, d), 7.08 (2H, d), 7.36 (5H, br), 7.45 (1H, d), 7.62 (1H, br), 7.83 (1H, d), 7.92 (1H, d), 8.18 (3H, brd),

工程 2 (3R)-4-[5-アミノ-2-(2-カルボキシエチル)フェノキシ]-3-[(1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ]ブタン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(3R)-3-[2-(3-ベンジルオキシカルボニル-2-(1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)プロポキシ]-4-シアノフェニル]アクリル酸エチル 5.37 g (9.0 mmol) を 4 規定塩化水素ジオキサン溶液 45 ml、エタノール 9 ml に溶解し、室温で一晩攪拌した。溶

媒を減圧留去したのち、エタノール 36 ml に溶解し、炭酸アンモニウム 1.56 g (16.2 mmol) 加え、一晚室温で攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物 6.09 g のうち 5.48 g をメタノール 54 ml に溶解し、10% パラジウム-炭素 548 mg を加え、水素存在下一晩攪拌した。反応液をセライト濾過し、溶媒を留去して得られた粗製物 4.44 g のうち 3.11 g を 6 規定塩酸水溶液 28 ml に溶解し、60°C で 2 時間攪拌した溶媒を留去して得られた粗製物の 6 割を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 498 (MH<sup>+</sup>)

MS (HRFABH<sup>+</sup>) 498.24 (MH<sup>+</sup>)

収量 1.34 g (1.85 mmol) 収率 33%

H-NMR (DMSO)  $\delta$  1.52-1.64 (2H, m), 1.78-1.88 (2H, m), 2.50-2.639 (5H, m), 2.81-2.96 (2H, m), 3.17-3.24 (2H, m), 4.07-4.23 (4H, m), 4.40-4.51 (1H, m), 7.19 (2H, d), 7.38 (3H, br), 8.17 (1H, d), 8.23 (2H, d), 9.26 (2H, br), 9.43 (2H, br)

実施例 14 N-[2-(5-アミノ-2-ヒドロキシフェノキシ)エチル]-4-(1-アセトイミドイル-4-ビペリジルオキシ)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシベンゾニトリル

3,4ジヒドロキシベンゾニトリル 1.0 g (7.41 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.12 g (8.15 mmol)、ベンジルブロマイド 0.88 ml (7.41 mmol) を加え、50°C で 2 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、溶媒を留去して得られた残渣物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 1.06 g (4.71 mmol) 収率 64%



H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.17 (2H, s), 6.95 (1H, d), 7.18 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.41 (5H, br)

工程2 4-ベンジルオキシ-3-[2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]ベンゾニトリルの合成

*t*-ブチル(2-ブロモエチル)カルバマート8.0g(35.7mmol)をDMF20mlに溶解させ、4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシベンゾニトリル4.0g(17.7mmol)、炭酸カリウム7.4g(41.3mmol)を加え100°Cで3時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、溶媒を留去して得られた残渣物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 3.4g(9.2mmol) 収率 52%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.46 (9H, s), 3.74 (2H, dt), 4.11 (2H, t), 5.15 (2H, d), 7.18 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.41 (5H, br)

工程3 3-(2-アミノエトキシ)-4-ベンジルオキシベンゾニトリルの合成

4-ベンジルオキシ-3-[2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]ベンゾニトリル3.4g(9.2mmol)を4規定塩化水素ジオキサン溶液40mlに溶解し、一晩攪拌した。溶媒を留去して表題化合物の粗製物の塩酸塩を得た。

収量 3.0g

工程4 N-[2-(5-シアノ-2-ベンジルオキシフェノキシ)エチル]-4-(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)ベンズアミドの合成

3-(2-アミノエトキシ)-4-ベンジルオキシベンゾニトリル 塩酸塩 1.06 g (3.50 mmol) を DMF 15 ml に溶解し、4-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)安息香酸 1.23 g (3.84 mmol)、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾニウムクロライド 710 mg (4.2 mmol)、トリエチルアミン 1.45 ml (5.19 mmol) を加え、一晚攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、溶媒を留去して得られた残渣物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 510 mg (0.89 mmol) 収率 26%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (9H, s), 1.66-1.80 (2H, m), 1.83-1.97 (2H, m), 3.25-3.41 (2H, m), 3.61-3.73 (2H, m), 3.84 (2H, dt), 4.20 (2H, t), 4.44-4.53 (1H, m), 5.16 (2H, d), 6.62 (1H, t), 6.84 (2H, d), 6.95 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.28-7.42 (5H, m), 7.65 (2H, d)

工程 5 N-[2-(5-アミノ-2-ヒドロキシフェノキシ)エチル]-4-(4-ピペリジルオキシ)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N-[2-(5-シアノ-2-ベンジルオキシフェノキシ)エチル]-4-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)ベンズアミド 510 mg (0.89 mmol) を 4 規定塩化水素ジオキサン溶液 5 ml、エタノール 1 ml に溶解し、3 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をエタノール 10 ml に溶解し、炭酸アンモニウム 500 mg を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をエタノール 10 ml に溶解し、10%パラジウム-炭素 50 mg を加え、水素存在下一晩攪拌した。反応液をセライト濾過し、溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 300 mg (0.479 mmol) 収率 54%

MS (ESI,m/z) 399 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO)  $\delta$  1.68-1.87 (2H, m), 2.03-2.17 (2H, m), 3.02-3.16 (2H, m), 3.19-3.30 (2H, m), 3.65 (2H, dt), 4.14 (2H, t), 4.46-4.78 (1H, m), 6.95 (1H, d), 7.05 (2H, d), 7.36 (1H, d), 7.42 (1H, br), 7.82 (2H, d), 8.57 (1H, br), 8.84 (2H, br), 9.02 (2H, br)

工程 6 N- [2- (5-アミノ-2-ヒドロキシフェノキシ) エチル] -4-  
- (1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ) ベンズアミド ニトリフル  
オロ酢酸塩の合成

N- [2- (5-アミノ-2-ヒドロキシフェノキシ) エチル] -4- (4-  
ピペリジルオキシ) ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩 300 mg (0.47  
9 mmol) をエタノール 10 ml に溶解し、エチルアセトイミダート 500 m  
g (5.3 mmol)、トリエチルアミン 0.5 ml (3.5 mmol) を加え  
室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同  
様の操作により表題化合物を得た。

収量 220 mg (0.33 mmol) 収率 69%

MS (ESI,m/z) 440 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO)  $\delta$  1.63-1.84 (2H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 2.27 (1H, s), 3.40-3.56 (4H,  
m), 3.65 (2H, dt), 3.66-3.81 (2H, m), 4.14 (2H, t), 4.66-4.87 (1H, m), 6.96 (1H, d), 7.06  
(2H, d), 7.37 (1H, d), 7.42 (1H, br), 7.82 (2H, d), 8.58 (1H, t), 8.62 (1H, br), 8.94 (2H, br),  
9.03 (2H, br), 9.16 (1H, br)

実施例 15 N- [2- (5-アミノ-2-ヒドロキシフェノキシ) エチル]  
-1- (4-ピリジル) -4-ピペリジン-4-カルボキサミド ニトリフルオ  
ロ酢酸塩の合成

3-(2-アミノエトキシ)-4-ベンジルオキシベンゾニトリル 塩酸塩 1.00 g (3.30 mmol) を DMF 15 ml に溶解し、1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボン酸 塩酸塩 876 mg (3.62 mmol)、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾニウムクロライド 837 mg (4.95 mmol)、トリエチルアミン 1.4 ml (9.9 mmol) を加え、一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、溶媒を留去して得られた残渣物を 4 規定塩化水素ジオキサン溶液 10 ml、エタノール 2 ml に溶解し、3 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を エタノール 10 ml に溶解し、炭酸アンモニウム 500 mg を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を エタノール 10 ml に溶解し、10%パラジウム-炭素 50 mg を加え、水素存在下一晩攪拌した。反応液をセライト濾過し、溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 50 mg (0.082 mmol) 収率 3%

MS (ESI, m/z) 383 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 1.46-1.64 (2H, m), 1.75-1.91 (2H, m), 2.48-2.55 (2H, m), 3.04-3.26 (2H, m), 3.46 (2H, dt), 4.04 (2H, t), 4.17-4.29 (1H, m), 6.96 (1H, d), 7.12 (1H, d), 7.18 (2H, d), 7.27 (1H, br), 8.19 (1H, t), 8.20 (2H, d), 8.95 (1H, br), 8.98 (1H, br), 9.03 (1H, br), 9.05 (1H, br)

実施例 16 3-[4-アミジノー2-(3-(1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)プロポキシ)フェニル]プロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 t-ブチル(3-ブロモプロピル)カルバマートの合成

3-ブロモプロピルアミン 臭化水素酸塩 18.4 g (84.2 mmol)、

ジー-tert-ブチルジカルボネート 13.1 g (60 mmol)、実施例 1 工程 5 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 11.8 g (50.0 mmol) 収率 83%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.42 (9H, s), 2.05 (2H, t), 3.25 (2H, dt), 3.45 (2H, t), 4.70 (1H, br)

工程 2 3-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロポキシ]-4-ヨードベンゾニトリルの合成

tert-ブチル(3-ブロモプロピル)カルバマート 10.0 g (42 mmol) を DMF 100 ml に溶解させ、3-ヒドロキシ-4-ヨードベンゾニトリル 5.1 g (21 mmol)、炭酸カリウム 8.7 g (41.3 mmol) を加え 100°C で 2 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 8.2 g (20.4 mmol) 収率 98%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.46 (9H, s), 2.04 (2H, t), 3.39 (2H, t), 4.12 (2H, t), 6.98 (2H, br), 7.88 (1H, d).

工程 3 3-[2-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロポキシ)-4-シアノフェニル]アクリル酸エチルの合成

3-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロポキシ]-4-ヨードベンゾニトリル 4.5 g (11.2 mmol) を DMF 20 ml に溶解させ、アクリル酸エチル 6.0 ml (56 mmol)、トリエチルアミン 6.2 ml (56 mmol)、酢酸パラジウム 56 mg (0.22 mmol) を加え 100°C で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 3.8 g (10.2 mmol) 収率 91%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.33 (3H, t), 1.43 (9H, s), 2.08 (2H, t), 3.37 (2H, dt), 4.11 (2H, t), 4.26 (2H, q), 6.54 (1H, d), 7.14 (1H, br), 7.24 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.91 (1H, d)

#### 工程4 3-[2-(3-アミノプロポキシ)-4-シアノフェニル]プロピオン酸エチルの合成

3-[2-(3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)プロポキシ)-4-シアノフェニル]アクリル酸エチル 3.8 g (10.2 mmol) を酢酸エチル 100 ml に溶解し、10%パラジウム-炭素(50%含水) 700 mg を加え、水素存在下3時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、溶媒を留去して得られた粗製物を4規定塩化水素ジオキサン溶液 50 ml に溶解し、一晩攪拌した。溶媒を留去して表題化合物の粗製物の塩酸塩を得た。

収量 2.4 g (7.5 mmol) 収率 74%

#### 工程5 3-[4-シアノ-2-(3-((1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)プロポキシ)フェニル]プロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-[2-(3-アミノプロポキシ)-4-シアノフェニル]プロピオン酸エチル塩酸塩 1.06 g (3.33 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボン酸 塩酸塩 887 mg (3.6 mmol)、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾニウムクロライド 844 mg (5.0 mmol)、トリエチルアミン 1.4 ml (9.9 mmol) を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を4規定塩化水素ジオキサン溶液 20 ml、エタノール 4 ml に溶解し、3日間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をエタノール 20 ml に溶解し、炭酸アンモニウム 1000 mg を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を6規定塩酸水溶液 10 ml に溶解し、5

0℃で2時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 660 mg (0.97 mmol) 収率 29%

MS (ESI, m/z) 454 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.46-1.66 (2H, m), 1.46-1.98 (4H, m), 2.48 (2H, br), 2.52 (2H, t), 2.85 (2H, t), 3.18-3.27 (4H, m), 4.08 (2H, t), 4.20 (1H, br), 7.17 (1H, d), 7.32 (2H, d), 7.36 (1H, d), 8.00 (1H, t), 8.19 (2H, d), 9.20 (2H, br), 9.24 (2H, br)

実施例 17 3-[4-アミノ-2-(2-(1-(2,3,5,6-テトラフルオロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]プロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 1-(2,3,5,6-テトラフルオロピリジン-4-イル)-4-ピペリジンカルボン酸エチルの合成

ペンタフルオロピリジン 1.1 g (6.5 mmol)、ピペリジン-4-カルボン酸エチル 1.1 g (6.5 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン 2.27 ml (13.7 mmol) をエタノール 5 ml 中室温で 24 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 2.0 g (6.5 mmol) 収率 100%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (3H, t), 1.78-1.93 (2H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.46-2.60 (1H, m), 3.25 (2H, t), 3.69 (2H, d), 4.17 (2H, q)

工程 2 1-(2,3,5,6-テトラフルオロピリジン-4-イル)-4-ピペリジンカルボン酸 塩酸塩の合成

1-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジル-4-イル)-4-ピペリジンカルボン酸エチル 2.0 g (6.5 mmol) をジオキサン 5 ml 中攪拌し、2 規定塩酸 5 ml を加え、95°C で 2 時間攪拌し、溶媒を留去して表題化合物の粗製物を得た。

収量 1.5 g (4.7 mmol) 収率 73%

工程 3 3-[4-アミノ-2-(2-((1-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]プロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-[2-(2-アミノエトキシ)-4-シアノフェニル]プロピオン酸エチル塩酸塩 600 mg (2.15 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、1-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジル-4-イル)-4-ピペリジンカルボン酸塩酸塩 812 mg (2.6 mmol)、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾニウムクロライド 560 mg (3.3 mmol)、トリエチルアミン 0.9 ml (6.5 mmol) を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を 4 規定塩化水素ジオキサン溶液 5 ml、エタノール 1 ml に溶解し、3 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をエタノール 20 ml に溶解し、炭酸アンモニウム 500 mg を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を 6 規定塩酸水溶液 10 ml に溶解し、50°C で 2 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 100 mg (0.14 mmol) 収率 5%

MS (ESI, m/z) 512 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.58-1.81 (4H, m), 2.33-2.41 (1H, m), 2.54 (2H, t), 2.86 (2H, t), 3.12-3.23 (2H, m), 3.47 (2H, t), 3.66 (2H, d), 4.11 (2H, t), 7.31-7.38 (3H, d), 8.13 (1H, t), 9.00 (2H, br), 9.22 (2H, br)



実施例 18 3-[4-アミノ-2-(2-(1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]プロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 1-(ピリジル-4-イルメチル)-4-ピペリジンカルボン酸エチルの合成

ピコリルクロライド塩酸塩 1.15 g (7.0 mmol)、ピペリジン-4-カルボン酸エチル 1.0 g (6.4 mmol)、トリエチルアミン 1.3 ml (9.6 mmol) を DMF 10 ml 中室温で 4 時間撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 1.0 g (3.51 mmol) 収率 55%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.25 (3H, t), 1.64-1.96 (4H, m), 2.02-2.17 (2H, m), 2.22-2.40 (1H, m) 2.80 (2H, d), 3.49 (2H, s), 4.13 (2H, q)

工程 2 3-[4-アミノ-2-(2-(1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]プロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

1-(ピリジル-4-イルメチル)-4-ピペリジンカルボン酸エチル 1.0 g (3.51 mmol) をジオキサン 10 ml 中撹拌し、2 規定塩酸 10 ml を加え、95°C で 4 時間撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を DMF 10 ml に溶解し、3-[2-(2-アミノエトキシ)-4-シアノフェニル]プロピオン酸エチル塩酸塩 812 mg (2.9 mmol)、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾニウムクロライド 735 mg (4.35 mmol)、トリエチルアミ

ン 1.2 ml (8.7 mmol) を加え、一晩撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を 4 規定塩化水素ジオキサン溶液 5 ml、エタノール 1 ml に溶解し、3 日間撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をエタノール 20 ml に溶解し、炭酸アンモニウム 500 mg を加え、一晩撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を 6 規定塩酸水溶液 10 ml に溶解し、50 °C で 2 時間撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 70 mg (0.10 mmol) 収率 3%

MS (ESI, m/z) 454 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.65-1.96 (4H, m), 2.27-2.58 (3H, m), 2.73-3.10 (4H, m), 3.29-3.56 (4H, m), 4.09 (2H, t), 4.35 (2H, br), 7.35 (3H, br), 7.56 (2H, d), 8.25 (1H, t), 8.70 (2H, d), 9.16 (2H, br), 9.22 (2H, br)

実施例 19 3-[4-アミノ-2-(2-(1-(ピリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]プロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 1-(ピリジン-4-カルボニル)-4-ピペリジンカルボン酸エチルの合成

イソニコチノイルクロライド塩酸塩 1.25 g (7.0 mmol)、ピペリジン-4-カルボン酸エチル 1.0 g (6.4 mmol)、トリエチルアミン 1.3 ml (9.6 mmol) を DMF 10 ml 中室温で 4 時間撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 850 mg (2.84 mmol) 収率 44%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.27 (3H, t), 1.60-2.09 (4H, m), 2.02-2.17 (2H, m), 2.50-2.68 (1H, m) 3.06 (2H, d), 3.60 (1H, d), 4.18 (2H, q), 4.50 (2H, d),

工程 2 3 - [4-アミノ-2-(2-(1-(ピリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]プロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

1-(ピリジン-4-カルボニル)-4-ピペリジンカルボン酸エチル 850 mg (2.84 mmol) をジオキサン 10 ml 中攪拌し、2規定塩酸 10 ml を加え、95°Cで4時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を DMF 10 ml に溶解し、3-[2-(2-アミノエトキシ)-4-シアノフェニル]プロピオン酸エチル塩酸塩 700 mg (2.5 mmol)、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾニウムクロライド 634 mg (3.75 mmol)、トリエチルアミン 1.74 ml (7.5 mmol) を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を 4規定塩化水素ジオキサン溶液 5 ml、エタノール 1 ml に溶解し、3日間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をエタノール 20 ml に溶解し、炭酸アンモニウム 500 mg を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を 6規定塩酸水溶液 10 ml に溶解し、50°Cで2時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 100 mg (0.15 mmol) 収率 5%

MS (ESI, m/z) 454 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.37-1.84 (4H, m), 2.27-2.56 (3H, m), 2.73-3.13 (4H, m), 3.29-3.56 (3H, m), 4.09 (2H, t), 4.42 (1H, d), 7.21-7.33 (5H, m), 8.10 (1H, t), 8.67 (2H, d), 8.94 (2H, br), 9.21 (2H, br)

実施例 20 3-[4-アミノ-2-(2-((1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]プロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-4-ピペリジンカルボン酸エチルの合成

3,4,5-トリクロロピリジン 2.0 g (11 mmol)、ピペリジン-4-カルボン酸エチル 1.7 g (11 mmol)、トリエチルアミン 4.6 ml (33 mmol) をキシレン 20 ml 中 10 時間加熱還流した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 800 mg (2.6 mmol) 収率 24%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28 (3H, t), 1.80-2.03 (4H, m), 2.44-2.58 (1H, m), 3.23-3.44 (4H, m), 4.17 (2H, q), 8.32 (2H, s)

工程 2 3-[4-シアノ-2-(2-((1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]プロピオン酸エチルの合成

1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-4-ピペリジンカルボン酸エチル 2.0 g (6.5 mmol) をジオキサン 5 ml 中攪拌し、2 規定塩酸 5 ml を加え、95°C で 4 時間攪拌し、溶媒を留去して得られた粗製物を DMF 10 ml に溶解し、3-[2-(2-アミノエトキシ)-4-シアノフェニル]プロピオン酸エチル塩酸塩 612 mg (2.27 mmol)、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾニウムクロライド 575 mg (3.40 mmol)、トリエチルアミン 0.9 ml (6.8 mmol) を加え、一晩攪拌した。酢酸エチルを抽

出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 1.0 g (1.9 mmol) 収率 73%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.21 (3H, t), 1.83-2.06 (4H, m), 2.31-2.43 (2H, m), 2.46-2.60 (1H, m), 2.62 (2H, t), 3.00 (2H, t), 3.22-3.41 (4H, m), 3.73 (2H, dt), 4.03-4.11 (4H, m), 7.04 (1H, br), 7.22 (2H, d), 8.32 (2H, s)

工程 3 3-[4-アミノ-2-(2-((1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]プロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-[4-シアノ-2-(2-((1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]プロピオン酸エチル 1.0 g (1.9 mmol) を 4 規定塩化水素ジオキサン溶液 10 ml、エタノール 2 ml に溶解し、3 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をエタノール 20 ml に溶解し、炭酸アンモニウム 500 mg を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を 6 規定塩酸水溶液 10 ml に溶解し、50℃で 2 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 280 mg (0.38 mmol) 収率 20%

MS (ESI, m/z) 508 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.62-1.78 (4H, m), 2.16-2.22 (1H, m), 2.52 (2H, t), 2.87 (2H, t), 3.18-3.27 (4H, m), 3.46 (2H, t), 4.12 (2H, t), 7.30-7.41 (3H, m), 8.12 (1H, t), 8.41 (2H, s), 8.98 (2H, br), 9.22 (2H, br)

実施例 21 3-[4-アミノ-2-(2-((4-メチル-2-ピリジル

ー４－イルーチアゾールー５－カルボニル) アミノ) エトキシ) フェニル] プロ  
ピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程１ ４－メチル－２－（４－ピリジル）チアゾールー５－カルボン酸エチル  
の合成

チオイソニコチンアミド 2.76 g (20 mmol)、エチル２－クロロアセト  
アセテート 3.6 g (22 mmol) をエタノール 30 ml 中 20 時間加熱還流  
した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリ  
カゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 2.0 g (8.1 mmol) 収率 40%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.40 (3H, t), 2.81 (3H, s), 4.38 (2H, q), 7.81 (2H, d), 8.73  
(2H, d)

工程２ ３－[４－シアノ－２－（２－（（４－メチル－２－ピリジル－４－イ  
ル－チアゾールー５－カルボニル) アミノ) エトキシ) フェニル] プロピオン酸  
エチルの合成

４－メチル－２－（４－ピリジル）チアゾールー５－カルボン酸エチル 1.58  
g (6.37 mmol) をエタノール 5 ml 中攪拌し、1 規定水酸化ナトリウム  
5 ml を加え、室温で 4 時間攪拌した。1 規定塩酸 5 ml を加え、得られた結晶  
のうち、700 mg を DMF 10 ml に溶解し、３－[２－（２－アミノエトキ  
シ)－４－シアノフェニル] プロピオン酸エチル塩酸塩 590 mg (2.12 m  
mol)、２－クロロ－１、３－ジメチルイミダゾニウムクロライド 539 mg  
(3.19 mmol)、トリエチルアミン 1.3 ml (9.57 mmol) を加  
え、一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得  
た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 600 mg (1.29 mmol)

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.15 (3H, t), 2.61 (2H, t), 3.01 (2H, t), 3.92 (2H, dt), 4.03 (2H, q), 4.20 (2H, t), 7.07 (1H, br), 7.25 (2H, d), 7.80 (2H, d), 8.73 (2H, d)

工程 3 3-[4-アミノ-2-(2-(4-メチル-2-ピリジル-4-イル-チアゾール-5-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]プロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-[4-シアノ-2-(2-(4-メチル-2-ピリジル-4-イル-チアゾール-5-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]プロピオン酸エチル 600 mg (1.29 mmol) を 4 規定塩化水素ジオキサン溶液 10 ml、エタノール 2 ml に溶解し、3 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をエタノール 20 ml に溶解し、炭酸アンモニウム 500 mg を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を 6 規定塩酸水溶液 10 ml に溶解し、50℃で 2 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 300 mg (0.44 mmol) 収率 34%

MS (ESI, m/z) 454 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2.53 (2H, t), 2.63 (3H, s), 2.88 (2H, t), 3.68 (2H, dt), 4.23 (2H, t), 7.32-7.41 (3H, m), 7.88 (2H, d), 8.66 (1H, t), 8.73 (2H, d), 9.05 (2H, br), 9.23 (2H, br)

実施例 22 3-[4-アミノ-2-(2-(1-(6-クロロピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]プロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 1-(6-クロロピリダジン-3-イル)-4-ピペリジンカルボン酸

## エチルの合成

3, 6-ジクロロピリダジン 2.0 g (13.4 mmol)、ピペリジン-4-カルボン酸エチル 2.3 g (14.8 mmol)、トリエチルアミン 4.6 ml (33 mmol) を DMF 20 ml 中 4 時間、50°C で攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 1.58 g (5.86 mmol) 収率 44%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.26 (3H, t), 1.71-1.88 (2H, m), 1.97-2.06 (2H, m), 2.50-2.64 (1H, m), 3.03-3.17 (2H, m), 4.16 (2H, q), 4.23 (2H, dt), 6.91 (1H, d), 7.18 (1H, d)

工程 2 3-[4-アミノ-2-(2-(1-(6-クロロピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]プロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

1-(6-クロロピリダジン-3-イル)-4-ピペリジンカルボン酸エチル 600 mg (2.22 mmol) をジオキサン 5 ml 中攪拌し、2 規定塩酸 5 ml を加え、95°C で 4 時間攪拌し、溶媒を留去して得られた粗製物を DMF 10 ml に溶解し、3-[2-(2-アミノエトキシ)-4-シアノフェニル]プロピオン酸エチル塩酸塩 514 mg (1.85 mmol)、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾニウムクロライド 470 mg (2.78 mmol)、トリエチルアミン 0.77 ml (5.58 mmol) を加え、一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物を 4 規定塩化水素ジオキサン溶液 10 ml、エタノール 2 ml に溶解し、3 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をエタノール 20 ml に溶解し、炭酸アンモニウム 500 mg を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を 6 規定塩酸水溶液 10 ml に溶解し、50°C で 2 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1



工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 280mg (0.40mmol) 収率 18%

MS (ESI,m/z) 475 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.43-1.62 (2H, m), 1.70-1.82 (2H, m), 2.37-2.60 (3H, m), 2.77-3.01 (4H, m), 3.47 (2H, dt), 4.27 (2H, t), 4.32 (2H, d), 7.23-7.42 (4H, m), 7.49 (1H, d), 8.14 (1H, t), 8.99 (2H, br), 9.24 (2H, br)

実施例 23 3-[4-アミジノ-2-(2-((1-(ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]プロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-[4-アミジノ-2-(2-((1-(6-クロロピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]プロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩 150mg (0.21mmol) をエタノール 10ml に溶解し、Pd-C 10mg を加え、水素存在下、室温で 4 時間攪拌した。セライト濾過して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 50mg (0.075mmol) 収率 36%

MS (ESI,m/z) 441 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.50-1.63 (2H, m), 1.77-1.91 (2H, m), 2.51 (2H, t), 2.84 (2H, t), 3.00-3.19 (2H, m), 3.39-3.58 (1H, m), 3.46 (2H, dt), 4.08 (2H, t), 4.27 (2H, d), 7.32 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.75 (1H, br), 8.15 (1H, t), 8.61 (1H, d), 9.05 (2H, br), 9.22 (2H, br)

実施例 24 3-[4-アミジノ-2-(2-((1-(2-クロロピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]プロ

## ロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程1 1-(2-クロロピリミジン-4-イル)-4-ピペリジンカルボン酸エチルの合成

2, 4-ジクロロピリミジン 2.0 g (13.4 mmol)、ピペリジン-4-カルボン酸エチル 2.32 g (14.7 mmol)、トリエチルアミン 4.6 ml (33 mmol) を DMF 20 ml 中 4 時間、50 °C で攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 700 mg (2.60 mmol) 収率 19%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (3H, t), 1.63-1.80 (2H, m), 1.92-2.09 (2H, m), 2.52-2.66 (1H, m), 3.03-3.19 (2H, m), 4.11-4.37 (4H, m), 6.39 (1H, d), 8.02 (1H, d)

工程2 3-[4-シアノ-2-(2-(1-(2-クロロピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]プロピオン酸エチルの合成

1-(2-クロロピリミジン-4-イル)-4-ピペリジンカルボン酸エチル 700 mg (2.60 mmol) をジオキササン 5 ml 中攪拌し、2 規定塩酸 5 ml を加え、95 °C で 4 時間攪拌し、溶媒を留去して得られた粗製物を DMF 10 ml に溶解し、3-[2-(2-アミノエトキシ)-4-シアノフェニル]プロピオン酸エチル塩酸塩 600 mg (2.16 mmol)、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾニウムクロライド 548 mg (3.24 mmol)、トリエチルアミン 0.9 ml (6.48 mmol) を加え、一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 320mg (0.66mmol) 収率 31%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (3H, t), 1.63-2.05 (4H, m), 2.60 (2H, t), 2.99 (2H, t), 3.00-3.21 (3H, m), 3.68 (2H, dt), 4.07 (2H, t), 4.15 (2H, q), 4.18-4.41 (2H, m), 6.38 (1H, d), 7.02 (1H, bs), 7.23 (1H, bs), 8.00 (2H, br)

工程3 3-[4-アミノ-2-(2-(1-(2-クロロピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]プロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-[4-シアノ-2-(2-(1-(2-クロロピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]プロピオン酸エチル 320mg (0.66mmol) を4規定塩化水素ジオキサン溶液10ml、エタノール2mlに溶解し、3日間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をエタノール20mlに溶解し、炭酸アンモニウム500mgを加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を6規定塩酸水溶液10mlに溶解し、50℃で2時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程9と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 50mg (0.071mmol) 収率 11%

MS (ESI, m/z) 475 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.37-1.58 (2H, m), 1.63-2.01 (2H, m), 2.54 (2H, t), 2.86 (2H, t), 2.94-3.24 (3H, m), 3.46 (2H, dt), 4.08 (2H, t), 4.20 (2H, br), 6.81 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.34 (2H, d), 8.03 (1H, d), 8.13 (1H, t), 8.98 (2H, br), 9.21 (2H, br)

実施例25 3-[4-アミノ-2-(2-(1-(ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]プロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-[4-アミノ-2-(2-((1-(2-クロロピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]プロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩 50 mg (0.071 mmol) をエタノール 5 ml に溶解し、10%パラジウム-炭素 10 mg を加え、水素存在下室温で4時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 18 mg (0.027 mmol) 収率 38%

MS (ESI, m/z) 441 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.42-1.61 (2H, m), 1.70-1.91 (2H, m), 2.54 (2H, t), 2.85 (2H, t), 3.03-3.24 (3H, m), 3.46 (2H, dt), 4.08 (2H, t), 4.46 (2H, br), 7.17 (1H, dd), 7.34 (2H, d), 7.38 (1H, dd), 8.18 (3H, br), 9.18 (2H, br), 9.22 (2H, br)

実施例 26 3-[4-アミノ-(2R)-2-((1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)ピロリジン-2-イルメトキシ)フェニル]プロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 1-tert-ブトキシカルボニル-(2R)-2-(p-トリルメタンスルホニルオキシメチル)ピロリジンの合成

D-プロリノール 1 g (9.9 mmol) を 24 ml のジオキサンに溶解し、氷冷下ジ-tert-ブチルカルバネート 2.4 g (10.5 mmol)、2M 水酸化ナトリウム水溶液 5.3 ml を加え、15分攪拌した後、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。得られた粗製物をジクロロメタン 15 ml に溶解し、トシルクロライド 2.23 g (10.8 mmol)、トリエチルアミン 1.5 ml (10.5 mmol) を加え、

室温で一晩攪拌した。常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 2.55 g (7.17 mmol) 収率 72%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.38 (9H, br), 1.70-2.00 (4H, m), 2.45 (3H, s), 3.30 (2H, br), 3.90 (1H, br), 4.10 (2H, br), 7.32 (2H, d), 7.78 (2H, d).

工程2 4-ヨード-3-[(2R)-(1-tertブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イルメトキシ)]ベンゾニトリル

3-ヒドロキシ-4-ヨードベンゾニトリル 2.0 g (8.16 mmol) を DMF 20 ml に溶解し、1-tertブトキシカルボニル-(2R)-2-(p-トリルメタンスルホニルオキシメチル)ピロリジン 5.8 g (16.3 mmol)、炭酸カリウム 3.37 g (24.4 mmol) を加え、50°C で16時間攪拌後、1-tertブトキシカルボニル-(2R)-2-(p-トリルメタンスルホニルオキシメチル)ピロリジン 1.5 g (4.2 mmol) を加え、50°C で4時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 3.7 g (8.6 mmol) 収率 quantitative yield

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (9H, s), 1.78-2.19 (4H, m), 3.22-3.34 (2H, m), 3.83-4.04 (1H, m), 4.06-4.23 (2H, m), 3.03-3.41 (2H, m), 6.96 (1H, br), 7.08 (1H, br), 7.88 (1H, br)

工程3 3-[4-シアノ-(2R)-2-(1-tertブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アクリル酸エチルの合成

4-ヨード-3-[(2R)-(1-tertブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イルメトキシ)]ベンゾニトリル 3.7 g (8.6 mmol) を DMF 40 ml に溶解させ、アクリル酸エチル 4.68 ml (43 mmol)、トリエチルア

ミン 6.1 ml (43 mmol)、酢酸パラジウム 194 mg (0.85 mmol) を加え 100°C で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 3.0 g (7.5 mmol) 収率 87%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.34 (3H, t), 1.46 (9H, s), 1.90-2.17 (4H, m), 3.31-3.55 (2H, m), 4.02-4.39 (3H, m), 4.27 (2H, q), 6.53 (1H, d), 7.13-7.28 (2H, m), 7.46-7.62 (1H, m), 7.93 (1H, d)

工程 4 3-[4-シアノー(2R)-2-(ピロリジン-2-イルメトキシ)フェニル]プロピオン酸エチルの合成

3-[4-シアノー(2R)-2-(1-ト-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アクリル酸エチル 3.0 g (7.5 mmol) をエタノール 20 ml に溶解し、10%パラジウム-炭素(50%含水) 600 mg を加え、水素存在下一晩攪拌した。反応液をセライト濾過し、溶媒を留去して得られた粗製物を 4 規定塩化水素ジオキサン溶液 10 ml に溶解し、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を留去して表題化合物の粗製物の塩酸塩を得た。

収量 1.8 g (6.0 mmol) 収率 79%

工程 5 3-[4-シアノー(2R)-2-(1-(ピリジン-4-イル)ピベリジン-4-カルボニル)ピロリジン-2-イルメトキシ)フェニル]プロピオン酸エチルの合成

3-[4-シアノー(2R)-2-(ピロリジン-2-イルメトキシ)フェニル]プロピオン酸エチル 塩酸塩 570 mg (1.89 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、1-(4-ピリジル)-4-ピベリジンカルボン酸 塩酸塩 504 m

g (2.1 mmol)、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾニウムクロライド 479 mg (2.8 mmol)、トリエチルアミン 0.78 ml (5.7 mmol) を加え、一晩攪拌した。

収量 600 mg (1.22 mmol) 収率 65%

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.24 (3H, t), 1.48-1.75 (2H, m), 1.78-1.94 (2H, m), 1.95-2.20 (4H, m), 2.52-2.64 (3H, m), 2.80-3.03 (3H, m), 3.50-3.66 (2H, m), 3.82-4.00 (2H, m), 4.03-4.22 (4H, m), 4.40-4.52 (2H, m), 6.66 (2H, d), 7.11 (1H, br), 7.18-7.25 (2H, m), 8.24 (2H, d)

工程 6 3-[4-アミノ-(2R)-2-((1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)ピロリジン-2-イルメトキシ)フェニル]プロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-[4-シアノ-(2R)-2-((1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)ピロリジン-2-イルメトキシ)フェニル]プロピオン酸エチル 600 mg (1.22 mmol) を 4 規定塩化水素ジオキサン溶液 5 ml、エタノール 1 ml に溶解し、3 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をエタノール 20 ml に溶解し、炭酸アンモニウム 500 mg を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を 6 規定塩酸水溶液 10 ml に溶解し、50℃で 2 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 190 mg (0.27 mmol) 収率 22%

MS (ESI, m/z) 480 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.28-1.60 (2H, m), 1.77-2.16 (6H, m), 2.50 (2H, t), 2.77-3.00 (3H, m), 3.16-3.30 (2H, m), 3.52-3.78 (2H, m), 4.06-4.29 (5H, m), 7.17 (2H, d), 7.34 (2H, d), 7.36 (1H, d), 8.19 (2H, t), 9.18 (2H, br), 9.21 (2H, br)

実施例 27 3-[4-アミノ-(2R)-2-((1-(2-ナフタレンスルホニル)ピロリジン-2-イルメトキシ)フェニル)プロピオン酸 ートリフルオロ酢酸塩の合成

3-[4-シアノ-(2R)-2-(ピロリジン-2-イルメトキシ)フェニル]プロピオン酸エチル 塩酸塩 240 mg (0.79 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、2-ナフタレンスルホニルクロライド 271 mg (1.2 mmol)、トリエチルアミン 0.22 ml (1.58 mmol) を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を 4 規定塩化水素ジオキサン溶液 5 ml、エタノール 1 ml に溶解し、3 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をエタノール 20 ml に溶解し、炭酸アンモニウム 200 mg を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を 6 規定塩酸水溶液 10 ml に溶解し、50℃で 2 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 8 mg (0.013 mmol) 収率 2%

MS (ESI, m/z) 482 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.41-1.77 (2H, m), 1.81-1.94 (2H, m), 2.50 (2H, t), 2.80 (2H, t), 3.17-3.44 (3H, m), 4.03-4.36 (2H, m), 7.34 (1H, s), 7.36 (2H, d), 7.69 (2H, dd), 7.88 (1H, d), 8.12 (2H, dd), 8.52 (1H, s), 8.96 (2H, br), 9.26 (2H, br)

実施例 28 (3R)-4-(5-アミノ-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-[4-(1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ)ベンゾイルアミノ]ブタン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成



工程1 (3R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(5-シアノ-2-ベンジルオキシフェノキシ)ブタン酸ベンジルの合成

(3R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシブタン酸ベンジル 4.8 g (15.5 mmol) をテトラヒドロフラン 100 ml に溶解し、4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシベンゾニトリル 2.9 g (12.9 mmol)、トリフェニルホスフィン 4.1 g (15.5 mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート 6.7 g (15.5 mmol) を氷冷下に加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 3.7 g (7.2 mmol) 収率 56%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (9H, s), 2.64-2.83 (2H, m), 3.98-4.42 (3H, m), 5.12 (2H, d), 5.14 (2H, s), 6.97 (1H, d), 7.18 (1H, s), 7.28-7.40 (6H, m)

工程2 (3R)-4-(5-アミジノ-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-[4-(1-アセトイミドイル-4-ピベリジルオキシ)ベンゾイルアミノ]ブタン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(3R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(5-シアノ-2-ベンジルオキシフェノキシ)ブタン酸ベンジル 2.0 g (3.88 mmol) を4規定塩化水素ジオキサン溶液 20 ml に溶解させ、室温で4時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をDMF 20 ml に溶解し、4-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピベリジルオキシ)安息香酸 1.36 g (4.26 mmol)、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾニウムクロライド 980 mg (5.82 mmol)、トリエチルアミン 1.6 ml (11.6 mmol) を加え、16時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。得られた粗製物を4規定塩化水素ジオキサン溶液 20 ml、エタノール 5 ml に溶解

し、3日間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をエタノール10mlに溶解し、炭酸アンモニウム500mgを加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をエタノール20mlに溶解し、エチルアセトイミダート2.0g、トリエチルアミン2mlを加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をエタノール10mlに溶解し、10%パラジウム-炭素50mgを加え、水素存在下一晩攪拌した。反応液をセライト濾過し、溶媒を留去して得られた粗製物を6規定塩酸水溶液10mlに溶解し、60℃で2時間攪拌した溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程9と同様の操作により表題化合物を得た。  
収量 7.6mg (0.01mmol) 収率 0.3%

MS (ESI,m/z) 498 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO)  $\delta$  1.62-1.85 (2H, m), 1.99-2.16 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.62-2.88 (2H, m), 3.40-3.58 (2H, m), 3.63-3.81 (2H, m), 3.94-4.05 (1H, m), 4.60-4.82 (2H, m), 6.96 (1H, d), 7.06 (2H, d), 7.17-7.24 (1H, m), 7.28-7.42 (1H, m), 7.79 (2H, d), 8.33 (1H, d), 8.60 (1H, br), 8.86 (2H, br), 9.01 (2H, br), 9.14 (1H, br)

実施例29 (3R)-4-(5-アミノ-2-ヒドロキシフェノキシ)-3-[(1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ]ブタン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程1 (3R)-4-(5-シアノ-2-ベンジルオキシフェノキシ)-3-[(1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ]ブタン酸ベンジルの合成

(3R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(5-シアノ-2-ベンジルオキシフェノキシ)ブタン酸ベンジル 2.1g (4.07mmol)を4規定塩化水素ジオキサン溶液20mlに溶解させ、室温で4時間攪拌した。溶媒を

留去して得られた粗製物をDMF 20 mlに溶解し、1-(4-ピリジル)-4-  
 -ピペリジンカルボン酸 塩酸塩 1.08 g (1.03 mmol)、2-クロロ  
 -1, 3-ジメチルイミダゾニウムクロライド 1.03 g (6.11 mmol)、  
 トリエチルアミン 1.7 ml (61.6 mmol)を加え、16時間攪拌した。  
 酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲル  
 カラムクロマトグラフィーで精製した。得られた、2.0 gのうち1.0 g (1.  
 66 mmol)を4規定塩化水素ジオキサン溶液 20 ml、エタノール 4 mlに  
 溶解し、室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧留去したのち、エタノール 20 ml  
 に溶解し、炭酸アンモニウム 1.0 g加え、一晚室温で攪拌した。溶媒を留去し  
 て得られた粗製物をエタノール 10 mlに溶解し、10%パラジウム-炭素 10  
 0 mgを加え、水素存在下一晩攪拌した。反応液をセライト濾過し、溶媒を留去  
 して得られた粗製物を6規定塩酸水溶液 28 mlに溶解し、60℃で2時間攪拌  
 した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1工程 9と同様の操作により  
 表題化合物を得た。

収量 350 mg (0.52 mmol) 収率 26%

MS (ESI, m/z) 442 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 1.42-1.64 (2H, m), 1.76-1.84 (2H, m), 2.44-2.81 (3H, m), 3.17-3.28  
 (2H, m), 3.82-3.98 (1H, m), 4.02-4.22 (3H, m), 4.37-4.59 (1H, m), 6.98 (1H, d), 7.19 (2H,  
 d), 7.38 (2H, d), 8.07 (1H, d), 8.22 (2H, d), 8.87 (2H, br), 9.03 (2H, br)

実施例 30 3-[4-N-ヒドロキシアミジノ-2-(2-((1-(ピリ  
 ジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]  
 プロピオン酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-[4-シアノ-2-(2-((1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4

ーカルボニル) アミノ) エトキシ) フェニル] プロピオン酸エチル 225 mg (0.50 mmol) をエタノール 2.5 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.10 ml (0.75 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 52 mg (0.52 mmol) を加え、80℃で5時間攪拌後、室温に戻して16時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 170 mg (0.24 mmol) 収率 50%

MS (ESI, m/z) 484(MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO)  $\delta$  1.13 (2H, m), 1.44-1.66 (2H, m), 1.72-1.91 (2H, m), 2.48-2.56 (1H, m), 2.57 (2H, t), 2.85 (2H, t), 3.06-3.30 (2H, m), 3.45 (2H, dt), 4.01 (2H, q), 4.05 (2H, t), 4.11-4.25 (2H, m), 7.16 (2H, d), 7.18 (2H, br), 7.32 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.19 (2H, d)

実施例 31 (2S) - 3 - [4 - アミジノ - 2 - [4 - エトキシカルボニル - 2 - [(1 - (1 - ピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニル) アミノ] ブトキシ] フェニル] アクリル酸エチルエステル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 (4S) - 4 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ヒドロキシペンタン酸ベンジルの合成

N - t - ブトキシカルボニル - D - グルタミン酸 -  $\gamma$  - ベンジルエステル 15 g (44.5 mmol)、トリエチルアミン 6.2 ml (44.5 mmol) をテトラヒドロフラン 200 ml に溶解し、氷冷下クロロギ酸エチル 4.26 ml (44.5 mmol) を加え 20 分攪拌した。生じた析出物を吸引濾過により除去し、濾液に氷 5 g、水素化ホウ素ナトリウム 1.69 g (44.5 mmol) を氷冷下加え 2 時間攪拌した。続いてここに 1 規定塩酸水溶液 100 ml を加え室温でさらに 1 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を

得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 9.2 g (28.5 mmol) 収率 64%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.44 (9H,s), 1.70-2.00 (2H,m), 2.28-2.58 (2H,m), 3.50-3.72 (2H,m), 4.80 (1H, br), 5.13 (2H,s), 7.35 (5H,s).

工程2 (4S)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(5-シアノ-2-ヨードフェノキシ)ペンタン酸ベンジルの合成

(4S)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ヒドロキシペンタン酸ベンジル7.5 g (23.2 mmol)、ヨードシアノフェノール8.53 g (34.8 mmol)、トリフェニルホスフィン9.13 g (34.8 mmol)をトルエン120 mlに溶解し、氷冷下ジアミドジアゼジンカルボン酸ビス-(N,N-ジメチルアミド)5.99 g (34.8 mmol)を加え室温で攪拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理をし粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 3.44 g (6.25 mmol) 収率 27%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.44 (9H,s), 2.00-2.20 (2H,m), 2.58 (2H,t), 4.05 (2H,br), 4.85 (1H, br), 5.13 (2H,s), 6.90-7.10 (2H,m), 7.36 (5H,s), 7.87 (1H,d).

工程3 3-[(2S)-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ベンゾキシカルボニル-ブトキシ)-4-シアノフェニル]アクリル酸エチルエステルの合成

(4S)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(5-シアノ-2-ヨードフェノキシ)ペンタン酸ベンジル1.64 g (2.98 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(脱水)30 mlに溶解させ、アクリル酸エチル0.65 ml (5.96 mmol)、トリエチルアミン2.1 ml (14.9 mmol)を

酢酸パラジウム 14 mg (0.06 mmol) 加え、100°Cで一晩攪拌した。  
酢酸エチルを抽出溶媒として常法に従って処理をし粗製物を得た。続いてシリカ  
ゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 1.42 g (2.71 mmol) 収率 91%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.31(3H,t), 1.43 (9H,s), 2.04 (2H,br), 2.54 (2H,t), 4.07 (2H, br), 4.26  
(2H,q), 5.13 (2H,s), 6.50 (1H,d), 7.18 (1H,s), 7.27(1H,br), 7.35(5H,s), 7.57(1H,d),  
7.97(1H,d).

工程4 (2S)-3-[4-アミノ-2-[4-エトキシカルボニル-2-[(1-  
(1-ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ]ブトキシ]  
フェニル]アクリル酸エチルエステル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-[(2S)-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ベンゾキシカ  
ルボニル-ブトキシ)-4-シアノフェニル]アクリル酸エチルエステル 1.4  
2 g (2.71 mmol) をジオキサン 15 ml、4規定塩化水素のジオキサン  
溶液 15 ml に溶解し、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し得られた粗製  
物を N,N-ジメチルホルアミド 10 ml に溶解し、1-(4-ピリジル)-ピ  
ペリジン-4-カルボン酸 塩酸塩 0.72 g (2.98 mmol)、塩化2-  
クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウム 0.55 g (3.25 mmol) 加  
え、氷冷下トリエチルアミン 2.3 ml (16.3 mmol) 加え室温で一晩攪  
拌した。溶媒を留去し4規定塩化水素のジオキサン溶液 35 ml、エタノール 3.  
5 ml に溶解し、室温で3日間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をエタ  
ノール 50 ml に溶解し、炭酸アンモニウム 1.6 g (28.7 mmol) を加  
え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 9  
と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 387.6 mg (0.488 mmol) 収率 36%

MS (ESI, m/z) 566 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.17 (3H,t), 1.23 (3H,t), 1.50-2.00 (4H,m), 2.30-2.65 (4H,m), 3.22 (2H,br), 4.00-4.30 (8H, m), 6.78 (1H,d), 7.18 (2H,d), 7.44 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.86 (1H, d), 7.98 (1H, d), 8.22 (2H, d), 9.13 (1H,br), 9.32 (1H,br), 9.35(1H,br).

実施例 3 2 (2S)-3-[4-アミノ-2-[4-カルボニル-2-[(1-(1-ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ]ブトキシ]フェニル]アクリル酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(2S)-3-[4-アミノ-2-[4-エトキシカルボニル-2-[(1-(1-ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ]ブトキシ]フェニル]アクリル酸エチルエステル ニトリフルオロ酢酸塩の粗精製物 2.5 g を 6 規定塩酸水溶液 25 ml に溶解し、80°C で 3 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 131.54 mg (0.18 mmol) 収率 14%

MS (ESI, m/z) 510(MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.52-1.96 (4H,m), 2.30 (2H,br), 2.60(2H,br), 3.22(2H,br), 4.00-4.28(4H,m), 6.68(1H,d), 7.18(2H,d), 7.44(1H,d), 7.52(1H,s), 7.81(1H,d), 7.94(1H,d), 8.02(1H,d), 8.22(2H,d), 9.22(1H,br), 9.28(1H,br), 9.34(1H,br).

実施例 3 3 (4S)-5-[5-アミノ-2-(2-カルボキシーエチル)フェノキシ]-4-[(1-(1-ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ]ペンタン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(2S)-3-[4-アミノ-2-[4-カルボニル-2-[(1-(1-ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ]ブトキシ]フェニル]アクリル酸

リル酸 ニトリフルオロ酢酸塩 365 mg (0.46 mmol) をエタノール 10 ml、N、N-ジメチルホルムアミド 0.1 ml に溶解し、10% のパラジウム-炭素 (50% 含水) 15 mg を加え、水素存在下一晩攪拌した。溶媒を留去し、セライト濾過したのち得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 34.2 mg (0.046 mmol) 収率 10%

MS (ESI, m/z) 512 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.50-2.00(4H,m), 2.30(2H,br), 2.50-2.70(2H,m), 2.85(2H,br), 3.20(2H,br), 3.95-4.30(6H, m), 7.20(2H,d), 7.38(3H,m), 8.00(1H,d), 8.30(2H,d), 9.14(2H,m), 9.23(1H,br).

実施例 34 4-アミジノ-2-[2-[(1-(1-ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ]エトキシ]安息香酸メチルエステル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 2-(2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ)-4-シアノー安息香酸メチルエステルの合成

3-(2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ)-4-ヨードベンゾニトリル 5 g (12.88 mmol) を N、N-ジメチルホルムアミド (脱水) 60 ml に溶解し、トリエチルアミン 3.6 ml (25.8 mmol)、メタノール 10 ml (25.8 mmol)、酢酸パラジウム 145 mg (0.644 mmol) を加え、一酸化炭素存在下 90 °C で 6 時間攪拌した。溶媒を留去し酢酸エチルを抽出溶媒として常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 4.11 g (12.82 mmol) 収率 99.5%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44(9H,s), 3.61(2H,q), 3.94(3H,s), 4.12(2H,m), 5.38(1H,br),



7.21(1H, s), 7.38(1H,m), 7.87(1H,d).

工程 2 4-アミジノ-2-[2-[(1-(1-ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ]エトキシ]安息香酸メチルエステル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

2-(2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ)-4-シアノ安息香酸メチルエステル 1.5 g (4.68 mmol) をジオキサン 15 ml、4 規定塩化水素ジオキサン溶液 15 ml に溶解し、室温で 3 時間攪拌した。得られた粗精物を N、N-ジメチルホルムアミド (脱水) 6 ml に溶解し、1-(4-ピリジル)-ピペリジン-4-カルボン酸 塩酸塩 0.32 g (1.29 mmol)、塩化 2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウム 0.24 g (1.40 mmol) を加え、氷冷下トリエチルアミン 1 ml (7.02 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。

クロロホルムを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。得られた粗製物を 4 規定塩化水素ジオキサン溶液 2 ml、エタノール 0.2 ml に溶解し、室温で 3 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をエタノール 50 ml に溶解し、炭酸アンモニウム 0.14 g (2.45 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 92 mg (0.14 mmol) 収率 12%

MS (ESI, m/z) 426(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.50-1.90(4H,m), 2.60(2H,m), 3.23(2H,m), 3.45(2H,q), 3.85(3H,s), 4.18(3H,m), 7.20(2H,d), 7.44(1H,d), 7.53(1H,s), 7.80(1H,d), 8.09(1H,t), 8.22(2H,d), 9.40(2H,m), 9.43(1H,br).

実施例 35 4-アミジノ-2-[2-[(1-(1-ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ]エトキシ]安息香酸エチルエステル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

実施例 34の工程 2の副生成物として表題化合物を得た。

収量 26 mg (0.039 mmol) 収率 3 %

MS (ESI, m/z) 440(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.30(3H,t), 1.50-1.90(4H,m), 2.53-2.65(2H,m), 3.23(2H,t), 3.48(2H,q), 4.10-4.35(4H,m), 7.20(2H,d), 7.45(1H,d), 7.53(1H,s), 7.79(1H,d), 8.10(1H,t), 8.23(2H,d), 9.40(2H,br), 9.43(1H,br).

実施例 36 4-アミジノ-2-[2-[(1-(1-ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ]エトキシ]安息香酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 4-アミジノ-2-[2-[(1-(1-ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ]エトキシ]安息香酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

実施例 34の工程 2で得られた4-アミジノ-2-[2-[(1-(1-ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ]エトキシ]安息香酸メチルエステル ニトリフルオロ酢酸塩 50 mg (0.077 mmol)を6規定塩酸水溶液 1 mlに溶解し、90℃で3時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1工程 9と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 45.3 mg (0.071 mmol) 収率 92 %

MS (ESI, m/z) 412(MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.50-1.67 (2H,m), 1.79-2.02 (2H,m), 2.53-2.74 (2H,m), 3.16-3.37 (2H,m), 3.47 (2H,q), 4.06-4.26 (3H,m), 7.20 (2H,d), 7.44 (1H,d), 7.53 (1H,br), 7.77 (1H,d), 8.09 (1H,t), 8.22 (2H,d), 9.42 (1H,br), 9.53 (2H,br).

実施例 37 N-[2-(5-アミノ-2-ヒドロキシメチルフェノキシ)エチル]-1-(1-(1-ピリジン-4-イル)ピペリジン)カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 3-(2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ)-4-ヒドロキシメチルベンゾニトリルの合成

実施例 34 の工程 1 と同様の操作により得られた 2-(2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ)-4-シアノ安息香酸メチルエステル 4.15 g (12.95 mmol) をテトラヒドロフラン (脱水) 60 ml に溶解し、氷冷下 2M リチウムホウ素ナトリウム 3.2 ml (129.5 mmol) 加え、室温で一晩攪拌した。

溶媒を留去し酢酸エチルを抽出溶媒として常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 2.38 g (8.12 mmol) 収率 63%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.41 (9H,s), 3.00 (1H,br), 3.60 (2H,br), 4.10 (2H,t), 4.70 (2H,d), 4.95 (1H,br), 7.07 (1H,s), 7.30 (1H,d), 7.41 (1H,d).

工程 2 N-[2-(5-アミノ-2-ヒドロキシメチルフェノキシ)エチル]-1-(1-(1-ピリジン-4-イル)ピペリジン)カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-(2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ)-4-ヒドロキシメチ

ルベンゾニトリル 2.38 g (8.12 mmol) をジオキサン 20 ml、4 規定塩化水素ジオキサン溶液 20 ml に溶解し、室温で 3 時間攪拌した。得られた粗精物を N、N-ジメチルホルムアミド (脱水) 10 ml に溶解し、1-(4-ピリジル)-ピペリジン-4-カルボン酸 塩酸塩 1.25 g (5.1 mmol)、塩化 2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウム 0.95 g (5.6 mmol)、トリエチルアミン 4 ml (27.8 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。得られた粗製物を 4 規定塩化水素ジオキサン溶液 20 ml、エタノール 2 ml に溶解し、室温で 3 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をエタノール 50 ml に溶解し、炭酸アンモニウム 1.3 g (23.15 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 275 mg (0.44 mmol) 収率 11%

MS (ESI, m/z) 398(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.50 (2H,br), 1.80 (2H,br), 2.60 (2H,br), 3.20 (2H,br), 3.47 (2H,m), 4.18-4.24 (3H,m), 4.58 (2H,s), 7.19 (2H,d), 7.35 (1H,s), 7.45(1H,d), 7.60(1H,d), 8.21(2H,d), 9.25(3H,m).

実施例 38 4-アミジノ-2-[2-(4-[1-(1-アセトイミドイル)-4-ピペリジルオキシ]ベンゾイルアミノ)エトキシ]安息香酸メチルエステル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 4-アミジノ-2-[2-(4-[1-(1-アセトイミドイル)-4-ピペリジルオキシ]ベンゾイルアミノ)エトキシ]安息香酸メチルエステル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

2-(2-アミノエトキシ)-4-シアノ安息香酸メチルエステル 塩酸塩 0.586 g (2.35 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド(脱水) 10 ml に溶解し、4-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)安息香酸 0.82 g (2.56 mmol)、塩化2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリウム 0.48 g (2.82 mmol) を加え、氷冷下トリエチルアミン 2 ml (14.1 mmol) 加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し得られた粗製物をジオキサン 10 ml、4 規定塩化水素ジオキサン 10 ml に溶解し、室温で4時間攪拌した。溶媒を留去した後、エタノール 12 ml に溶解し、エチルアセトイミダート塩酸塩 0.87 g (7.05 mmol)、トリエチルアミン 1.64 ml (11.75 mmol) 加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し4 規定塩化水素のジオキサン溶液 20 ml、エタノール 3 ml に溶解し、室温で3日間攪拌した。溶媒を留去し得られた粗製物をエタノール 10 ml に溶解し、炭酸アンモニウム 0.67 g (11.75 mmol) を加え一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 484.5 mg (0.68 mmol) 収率 29%

MS (ESI, m/z) 480(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.77(2H,br), 2.08(2H,br), 2.50(3H,s), 3.48-3.70(6H,m), 3.79(3H,s), 4.28(2H,br), 4.80(1H,br), 7.07(2H,d), 7.44(1H,d), 7.58(1H,s), 7.75-7.89(3H,m), 8.52(1H,br), 8.62(1H,br), 9.17(1H,br), 9.37(1H,br), 9.42(1H,br).

実施例 39 4-アミジノ-2-[2-(4-[1-(1-アセトイミドイル)-4-ピペリジルオキシ]ベンゾイルアミノ)エトキシ]安息香酸エチルエステル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

実施例 38 の工程 2 の副生成物として表題化合物を得た。

収量 165.6 mg (0.23 mmol) 収率 10 %

MS (ESI, m/z) 494 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.25 (3H,t), 1.77(2H,br), 2.08(2H,br), 2.29(3H,s), 3.48-3.85(6H,m), 4.20-4.35 (4H,m), 4.80 (1H,br), 7.07(2H,d), 7.44(1H,d), 7.58(1H,br), 7.77(1H,br), 7.84 (2H,d), 8.52(1H,br), 8.63(1H,br), 9.17(1H,br), 9.37 (1H,br), 9.42 (1H,br).

実施例 40 4-アミジノ-2-[2-(4-[1-(1-アセトイミドイル)-4-ビペリジルオキシ]ベンゾイルアミノ)エトキシ]安息香酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

実施例 39 の 4-アミジノ-2-[2-(4-[1-(1-アセトイミドイル)-4-ビペリジルオキシ]ベンゾイルアミノ)エトキシ]安息香酸エチルエステル ニトリフルオロ酢酸塩 0.3 g (0.423 mmol) を濃塩酸 10 ml に溶解し、80 °C で 3 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 231.6 mg (0.333 mmol) 収率 79 %

MS (ESI, m/z) 468 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.77(2H,br), 2.08(2H,br), 2.29(3H,s), 3.48-3.85(6H,m), 4.28(2H,t), 4.80(1H,br), 7.07(2H,d), 7.42(1H,d), 7.58(1H,br), 7.78(1H,d), 7.84(2H,d), 8.50(1H,t), 8.63(1H,br), 9.17 (1H,br), 9.38(2H,br).

実施例 41 2-[4-アミジノ-2-[2-[(1-(1-ビリジン-4-イル)ビペリジン-4-カルボニル)アミノ]エトキシ]フェニル]ビニルスルホン酸

## ニトリフルオロ酢酸塩合成

工程1 3-(2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ)-4-ホルミルベンゾニトリルの合成

実施例 37 工程1と同様の操作により得られた3-(2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ)-4-ヒドロキシメチルベンゾニトリル0.3g (1.03 mmol)をジクロロメタン(脱水)3mlに溶解し、活性化二酸化マンガン0.36g (4.1 mmol)をアルゴン存在下に加え室温で一晩攪拌した。反応液をセライト濾過し、表題化合物を得た。

収量 279mg (0.962 mmol) 収率 93%

MS (ESI, *m/z*) 291 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.53 (9H, s), 3.62 (2H, q), 4.20 (2H, t), 4.95 (1H, br), 7.35 (2H, m), 7.93 (1H, d), 10.50 (1H, s).

工程2 3-[2-(2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ)-4-シアノフェニル]エチレンスルホン酸エチルエステルの合成

ジエチルホスホリルメタンスルホネート280mg (1.15 mmol)をトリエチルアミン(脱水)5mlに溶解し、-78℃にてアルゴン存在下1.54M *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液0.75ml (1.15 mmol)を加え20分攪拌したのち、3-(2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ)-4-ホルミルベンゾニトリル279mg (0.962 mmol)を加え-78℃で45分攪拌し室温にあげ3時間攪拌した。溶媒を留去しジクロロメタンを抽出溶媒として常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 197mg (0.498 mmol) 収率 52%

MS (ESI, m/z) 367 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.35-1.50 (12H,m), 3.58 (2H,br), 4.10-4.30 (4H,m), 5.00 (1H,br), 7.00 (1H,d), 7.20 (1H,s), 7.28 (1H,d), 7.63 (1H,d), 7.63 (1H,d), 7.78(1H,d).

工程 3 2-[4-アミノ-2-[2-[(1-(1-ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ]エトキシ]フェニル]ビニルスルホン酸 ニトリフルオロ酢酸塩合成

3-[2-(2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ)-4-シアノフェニル]エチレンスルホン酸エチルエステル 197 mg (0.498 mmol) をジオキサン 2 ml、4 規定塩化水素のジオキサン溶液 2 ml に溶解し、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を留去し得られた粗製物を N、N-ジメチルホルムアミド (脱水) 3 ml に溶解し、1-(4-ピリジル)-ピペリジン-4-カルボン酸 塩酸塩 134 mg (0.548 mmol)、塩化 2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリウム 101 mg (0.598 mmol)、トリエチルアミン 0.4 ml (3 mmol) 加え、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を留去し得られた粗製物をエタノール 2 ml、4 規定塩化水素ジオキサン溶液 20 ml に溶解し、室温で 3 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をエタノール 20 ml に溶解し、炭酸アンモニウム 0.14 g (2.5 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 120.8 mg (0.172 mmol) 収率 35%

MS (ESI, m/z) 476(MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.48-1.70 (2H,m), 1.80-2.00 (2H,m), 2.55-3.05 (3H,m), 3.22 (2H,t), 3.50 (2H,br), 4.22 (2H,br), 7.03-7.08 (1H,d), 7.18-7.50 (5H,m), 7.80 (1H,d), 8.19 (2H,d), 9.05 (2H,s), 9.30 (2H,s).



実施例 4 2 2-[4-アミノ-2-[2-[(1-(1-ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ]エトキシ]フェニル]エタンスルホン酸  
ニトリフルオロ酢酸塩合成

実施例 4 1 工程 3 より得られた 2-(4-アミノ-2-[2-[(1-(1-ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ]エトキシ]フェニル)ビニルスルホン酸 ニトリフルオロ酢酸塩 72.2 mg (0.103 mmol) をエタノール 20 ml に溶解しアルゴン存在下 10%パラジウム-炭素 (50%含水) 30 mg 加え、水素存在下室温で一晩攪拌した。セライト濾過し得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 10.5 mg (0.015 mmol) 収率 15%

MS (ESI, m/z) 474 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.48-1.65(2H,m), 1.80-1.95 (2H,m), 2.60-3.05(5H,m), 3.20 (2H,br), 3.53 (2H,br), 4.08 (2H,br), 4.20 (2H,d), 7.14-7.25 (3H,m), 7.34 (1H,s), 7.41 (1H,d), 8.20 (2H,d), 8.48 (1H,br), 8.98 (2H,br), 9.22 (2H,br).

実施例 4 3 N-[2-(5-アミノ-2-ヒドロキシプロピルフェノキシ)エチル]-1-(1-(1-ピリジン-4-イル)ピペリジン)カルボキサミド  
ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 3-(2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ)-4-(3-ヒドロキシ-プロピル)ベンゾニトリルの合成

3-[2-(2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ)-4-シアノフェニル]プロピオン酸エチルエステル 1.1 g (3.04 mmol) をテトラヒドロフラン (脱水) 15 ml に溶解し、氷冷下 2 M リチウムホウ素ナトリウム 1.

5 ml (2.3 mmol) 加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し酢酸エチルを抽出溶媒として常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 524 mg (1.64 mmol) 収率 54%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (9H,s), 1.80 (2H,br), 2.80 (2H,t), 3.54-3.69 (4H,m), 4.02 (2H,t), 5.30 (1H,br), 7.03 (1H,s), 7.23-7.26 (2H,m).

工程2 N-[2-(5-アミノ-2-ヒドロキシプロピルフェノキシ)エチル]-1-(1-(1-ピリジン-4-イル)ピペリジン)カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-(2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ)-4-(3-ヒドロキシプロピル)ベンゾニトリル 524 mg (1.64 mmol) をジオキサン 4 ml、4 規定塩化水素ジオキサン溶液 4 ml に溶解し、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去し得られた粗製物を N、N-ジメチルホルムアミド (脱水) 5 ml に溶解し、1-(4-ピリジル)-ピペリジン-4-カルボン酸 塩酸塩 440 mg (1.80 mmol)、塩化 2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリウム 330 mg (1.97 mmol)、トリエチルアミン 1.4 ml (9.84 mmol) 加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し得られた粗製物をジクロロメタンを抽出溶媒として常法に従って処理し粗製物を得た。得られた粗製物を 4 規定塩化水素ジオキサン溶液 10 ml、エタノール 1 ml に溶解し、室温で 3 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をエタノール 10 ml に溶解し、炭酸アンモニウム 0.46 g (8.2 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 178.5 mg (0.273 mmol) 収率 17%

MS (ESI, m/z) 426 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.49-1.95 (6H,m), 2.55-2.75 (4H,m), 3.25 (2H,t), 3.50 (4H,br), 4.09 (2H,t), 4.20 (1H,br), 7.18 (1H,s), 7.35 (1H,d), 8.22(1H,d), 9.19 (2H,br), 9.23 (2H,br).

実施例 4 4 2-(4-アミノ-2-[2-[(1-(1-ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ]エトキシ]フェニル)ビニルリン酸ジエチルエステル ニトリフルオロ酢酸塩合成

工程 1 2-[(2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ)-4-シアノ-フェニル]ビニルリン酸ジエチルエステルの合成

テトラエチルメチレンジホスホネート 0.54 ml (2.18 mmol) をテトラヒドロフラン (脱水) 10 ml に溶解し、-78°C にてアルゴン存在下 1.54 M n-ブチルリチウムヘキササン溶液 1.5 ml (2.31 mmol) を加え 20 分攪拌したのち、実施例 4 1 工程 1 と同様の操作で得られた 3-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ)-4-ホルミルベンゾニトリル 527 mg (1.82 mmol) を加え -78°C で 45 分攪拌し室温にあげ 3 時間攪拌した。溶媒を留去しジクロロメタンを抽出溶媒として常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 0.45 g (1.06 mmol) 収率 58%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.17-1.42 (6H,m), 1.47 (9H,s), 3.60 (2H,br), 3.96-4.23 (6H,m), 5.00 (1H,br), 6.40 (2H,m), 7.15 (1H,s), 7.27 (1H,d), 7.58 (1H,d).

工程 2 [2-(4-アミノ-2-[2-[(1-(1-ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ]エトキシ]フェニル)ビニル]リン酸ジエチルエステル ニトリフルオロ酢酸塩合成

[2-[ (2-(2-tert-butoxycarbonylamino) ethoxy) -4-sia-  
 no-phenyl]vinyl]phosphoric diethyl ester compound 0.45 g (1.06 mmol)  
 1) inジオキサン 5 ml, 4規定塩化水素ジオキサン溶液 5 mlに溶解させ、室  
 温で3時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をN、N-ジメチルホルム  
 アミド(脱水) 10 mlに溶解し、1-(4-pyridyl)-4-piperidinecar-  
 boxylic acid 塩酸塩 0.29 g (1.2 mmol)、2-クロロ-1,3-ジメチル  
 イミダゾニウムクロライド 0.5 g (2.8 mmol)、トリエチルアミン 1.  
 8 ml (12.8 mmol)を加え、一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒  
 とし常法に従って処理し粗製物を得た。得られた粗製物を4規定塩化水素ジオキ  
 サン溶液 5 ml、エタノール 0.5 mlに溶解し、室温で3日間攪拌した。溶媒  
 を留去して得られた残留物をエタノール 5 mlに溶解し、炭酸アンモニウム 0.  
 19 g (3.35 mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得ら  
 れた粗製物を実施例 1工程 9と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 155 mg (0.204 mmol) 収率 31%

MS (ESI, m/z) 530 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.26 (6H,t), 1.50-1.92 (4H,m), 2.58 (2H,br), 3.22 (2H,t), 3.50  
 (2H,br), 4.03 (4H,m), 4.20 (3H,br), 6.77 (2H,m), 7.19 (2H,d), 7.40-7.74 (3H,m), 7.96  
 (1H,d), 8.21 (2H,d), 9.33(2H,br), 9.36(2H,br).

実施例 45 [2-(4-amino-2-[2-[(1-(1-pyridin-4-yl)  
 piperidin-4-carbonyl) amino]ethoxy]phenyl)vinyl]phosphoric monoeth-  
 yl ester 二トリフルオロ酢酸塩合成

実施例 44の工程 2で得られた副生成物である。

収量 63.4 mg (0.087 mmol) 収率 13%

MS (ESI, m/z) 502 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.23 (3H,t), 1.50-1.95 (4H,m), 2.58 (2H,br), 3.22 (2H,t), 3.50 (2H,br), 3.95 (2H,m), 4.22 (3H,br), 6.71 (2H,m), 7.18 (2H,d), 7.38-7.66 (3H,m), 7.92 (1H,d), 8.20 (2H,d), 9.21(2H,br), 9.34(2H,br).

実施例 4 6 [2-(4-アミノ-2-[2-[(1-(1-ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ]エトキシ]フェニル)エチル]リン酸モノエチルエステル ニトリフルオロ酢酸塩合成

工程 1 [2-(4-アミノ-2-[2-[(1-(1-ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ]エトキシ]フェニル)エチル]リン酸モノエチルエステル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

[2-(4-アミノ-2-[2-[(1-(1-ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ]エトキシ]フェニル)ビニル]リン酸モノエチルエステル ニトリフルオロ酢酸塩 63.4 mg (0.087 mmol) g をエタノール 2 ml に溶解し、アルゴン下 10%パラジウム-炭素 (50%含水) 10 mg 加え水素存在下室温で一晩攪拌した。水 2 ml 加え、溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 43.1 mg (0.059 mmol) 収率 68%

MS (ESI, m/z) 504 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.20 (3H,t), 1.58 (2H,br), 1.80-1.96 (4H,m), 2.62 (2H,br), 2.80 (2H,br), 3.21 (2H,t), 3.49 (2H,q), 3.88-3.98 (2H,m), 4.12 (2H,t), 4.20 (1H,br), 7.18 (2H,d), 7.37-7.42 (3H,m), 8.21 (2H,d), 8.28 (1H,br), 9.18(2H,br), 9.25(2H,br).

実施例 4 7 [2-(4-アミノ-2-[2-[(1-(1-ピリジン-4-イル)

ビペリジン-4-カルボニル) アミノ]エトキシ]フェニル) エチル]リン酸ジエチル  
エステル ニトリフルオロ酢酸塩

工程 1 [2-(4-アミノ-2-[2-[(1-(1-ビペリジン-4-イル) ビ  
ペリジン-4-カルボニル) アミノ]エトキシ]フェニル) エチル]リン酸ジエチル  
エステル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

[2-(4-アミノ-2-[2-[(1-(1-ビペリジン-4-イル) ビペリジ  
ン-4-カルボニル) アミノ]エトキシ]フェニル) ビニル]リン酸ジエチルエステ  
ル ニトリフルオロ酢酸塩 155 mg (0.204 mmol) をエタノール 2 m  
l に溶解し、アルゴン下 10% パラジウム-炭素 (50% 含水) 20 mg 加え水  
素存在下室温で一晩攪拌した。水 2 ml 加え、溶媒を留去して得られた粗製物を  
実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 26.75 mg (0.0352 mmol) 収率 17%

MS (ESI, m/z) 532 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.19 (6H, t), 1.59 (2H, br), 1.80 (2H, br), 2.01 (2H, br), 2.58  
(2H, br), 2.82 (2H, br), 3.19 (2H, t), 3.47 (2H, br), 3.91-4.00 (4H, m), 4.09-4.21 (3H, m), 7.17  
(2H, d), 7.36-7.41 (3H, m), 8.19 (3H, br), 9.25 (2H, br), 9.27 (2H, br).

実施例 48 3-[4-N-エトキシカルボニルアミノ-2-(2-(1-  
(ビペリジン-4-イル) ビペリジン-4-カルボニル) アミノ) エトキシ) フ  
ェニル] プロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-[4-アミノ-2-(2-(1-(1-ビペリジン-4-イル) ビペリジン-  
4-カルボニル) アミノ) エトキシ) フェニル] プロピオン酸 ニトリフルオロ  
酢酸塩 200 mg (0.299 mmol) を DMF 5 ml に溶解し、トリエチル

アミン 0.124 ml (0.897 mmol)、クロロ蟻酸エチル 0.028 ml (0.299 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 36 mg (0.049 mmol) 収率 16%

MS (ESI, m/z) 512 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO)  $\delta$  1.24 (3H, t), 1.44-1.62 (2H, m), 1.76-1.91 (2H, m), 2.32 (2H, t), 2.48-2.53 (1H, m), 2.81 (2H, t), 3.10-3.23 (2H, m), 3.46 (2H, dt), 4.08 (2H, t), 4.18 (2H, q), 4.19-4.23 (2H, m), 6.77 (1H, br), 7.17 (2H, d), 7.25 (1H, br), 7.42 (2H, d), 8.15 (1H, d), 8.20 (2H, d)

実施例 49 3-[4-N-ヒドロキシアミジノ-2-(2-(1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]プロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-[4-N-ヒドロキシアミジノ-2-(2-(1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]プロピオン酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩 50 mg (0.070 mmol) を 6 規定塩酸水溶液 10 ml に溶解し、60 °C で 2 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 24 mg (0.035 mmol) 収率 50%

MS (ESI, m/z) 455 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO)  $\delta$  1.44-1.65 (2H, m), 1.74-1.88 (2H, m), 2.48-2.56 (1H, m), 2.53 (2H, t), 2.84 (2H, t), 3.11-3.24 (2H, m), 3.45 (2H, dt), 4.08 (2H, t), 4.11-4.23 (2H, m), 7.16 (2H, d), 7.24 (2H, br), 7.34 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.18 (2H, d), 8.92 (2H, br)

実施例 50 3-[4-N-アセトキシアミジノ-2-(2-(1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]プロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-[4-N-ヒドロキシアミジノ-2-(2-(1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]プロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩 24 mg (0.035 mmol) 酢酸 5 ml、無水酢酸 0.08 ml に溶解し、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 9 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 2.6 mg (0.0035 mmol) 収率 10%

MS (ESI, m/z) 498 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 1.44-1.63 (2H, m), 1.78-1.90 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.48-2.56 (1H, m), 2.53 (2H, t), 2.80 (2H, t), 3.08-3.23 (2H, m), 3.45 (2H, dt), 4.04 (2H, t), 4.13-4.25 (2H, m), 6.74 (2H, br), 7.16-7.23 (5H, m), 8.11 (1H, t), 8.18 (2H, d)

実施例 51 3-[4-アミジノ-2-(2-(4-(1-メチル-2-イミダゾリン-2-イル)ベンゾイルアミノ)エトキシ)フェニル]-2-オキソプロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 4-(1-メチル-2-イミダゾリン-2-イル)安息香酸 一塩酸塩 4-シアノ安息香酸エチル 1.8 g (10.3 mmol) を 4 規定塩化水素のジオキサン溶液 20 ml、エタノール 5 ml に溶解し、室温で 3 日間攪拌した。溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルで洗浄した。得られた粗製物をエタノール 20 ml に溶解し、N-メチルエチレンジアミン 1.52 g (20.6 mmol) を加え 6 時間加熱還流した。溶媒を留去後、ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法



に従って処理し得られた粗製物を濃塩酸 10 ml に溶解し、50°Cで一晩攪拌した。溶媒を留去後、表題化合物の粗製物を得た。

収量 1.37 g (5.71 mmol) 収率 55%

#### 工程2 3-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸の合成

3-ヒドロキシ安息香酸 30.0 g (217 mmol) を酢酸 200 ml に溶解し、一塩化ヨウ素 53.0 g (326 mmol) を室温に加えた。45°Cで15時間攪拌後、溶媒を減圧留去して得た残渣を1%チオ硫酸ナトリウム水溶液 500 ml で2回、水 500 ml で2回洗浄し、80°Cで減圧乾固させることで、表題化合物を得た。

収量 17.2 g (65.2 mmol) 収率 30%

MS (FAB, m/z) 265 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.13 (1H, dd), 7.43 (1H, d), 7.80 (1H, d)

#### 工程3 3-ヒドロキシ-4-ヨードベンゾニトリルの合成

3-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸 22.3 g (89.7 mmol) をテトラヒドロフラン 300 ml に溶解したものにクロロギ酸エチル 19.7 ml (206 mmol)、トリエチルアミン 28.7 ml (206 mmol) を0°Cに加えた。15分攪拌後、生成したトリエチルアミン塩酸塩を濾別し、アンモニアをバブリングして得られたテトラヒドロフラン溶液 300 ml に、濾液を0°Cに加えた。室温で10時間攪拌後、溶媒を減圧留去して得られた残留物をジオキサン 450 ml に溶解し無水トリフルオロ酢酸 17.4 ml (117 mmol)、ピリジン 21.8 ml (269 mmol) を0°Cに加えた。室温で18時間攪拌後、溶媒を減圧留去して得られた残留物をクロロホルムを抽出溶媒とし常法に従って処理し油状残渣を得た。得られた残留物をテトラヒドロフラン:メタノール(1:

1) 180 ml に溶解したものに 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 90 ml (90.0 mmol) を室温で加えた。そのまま 4 時間攪拌後、溶媒を減圧留去し、得られた残留物をジクロロメタンで洗浄した。続いて、1 規定塩化水素で酸性とし酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 9.29 g (37.9 mmol) 収率 42%

MS (FAB, m/z) 246 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.63 (1H, br), 6.96 (1H, dd), 7.23 (1H, d), 7.79 (1H, d)

#### 工程 4 t-ブチル (2-ブロモエチル) カルバマートの合成

2-ブロモエチルアミン 臭化水素酸塩 9.22 g (45 mmol) をジクロロメタン 100 ml に溶解し、ジ-t-ブチルジカルボネート 7.64 g (35 mmol)、トリエチルアミン 10.0 g (99 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン 100 mg (0.82 mmol) を加え一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 5.99 g (26.7 mmol) 収率 76%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 3.46 (2H, dt), 3.51 (2H, t), 4.95 (1H, br)

#### 工程 5 3-[2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]-4-ヨードベンゾニトリルの合成

t-ブチル (2-ブロモエチル) カルバマート 18.5 g (82.6 mmol) を DMF 200 ml に溶解させ、3-ヒドロキシ-4-ヨードベンゾニトリル 10.1 g (41.3 mmol)、炭酸カリウム 5.7 g (41.3 mmol) を加え 75°C で 3 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 11.0 g (28.4 mmol) 収率 69%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.46 (9H, s), 3.62 (2H, dt), 4.12 (2H, t), 7.02 (2H, d), 7.88 (2H, d).

工程6 2-アセチルアミノ-3-[2-(2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ)-4-シアノフェニル]アクリル酸メチルの合成

3-[2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]-4-ヨードベンゾニトリル 18.0 g (46.4 mmol) を DMF 200 ml に溶解させ、2-アセトアミドアクリル酸メチル 13.3 g (92.8 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 2.82 g (9.28 mmol)、酢酸パラジウム 1.04 g (4.64 mmol)、トリエチルアミン 12.9 ml (92.8 mmol) を加え 115°C で4時間攪拌した。溶媒を留去後、粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 12.2 g (30.3 mmol) 収率 65%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.45 (9H, s), 2.03 (3H, s), 3.58 (2H, dt), 3.89 (3H, s), 4.18 (2H, t), 7.17 (1H, br), 7.23 (1H, d), 7.35-7.42 (2H, m)

工程7 2-アセチルアミノ-3-[4-シアノ-2-(2-(4-(1-メチル-2-イミダゾリン-2-イル)ベンゾイルアミノ)エトキシ)フェニル]アクリル酸メチル トリフルオロ酢酸塩の合成

2-アセチルアミノ-3-[2-(2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ)-4-シアノフェニル]アクリル酸メチル 2.09 g (5.19 mmol) を4規定塩化水素のジオキサン溶液 10 ml、ジオキサン 10 ml に溶解し、室温で4時間攪拌した。溶媒を留去後、得られた残留物を DMF 10 ml に溶解させ、4-(1-メチル-2-イミダゾリン-2-イル)安息香酸一塩酸塩 1.

37 g (5.71 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 1.10 g (5.71 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 777 mg (5.71 mmol)、トリエチルアミン 2.17 ml (15.6 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v)、水とアセトニトリルの混合溶液で溶出し目的のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 2.0 g (3.32 mmol) 収率 64%

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.95 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.70 (2H, dt), 3.76-4.13 (4H, m), 4.29 (2H, t), 7.20 (1H, s), 7.44 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.79 (2H, d), 8.06 (2H, d), 8.94 (1H, t), 9.69 (1H, br)

工程 8 3-[4-アミジノー-2-(2-(4-(1-メチル-2-イミダゾリン-2-イル)ベンゾイルアミノ)エトキシ)フェニル]-2-オキソプロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

2-アセチルアミノ-3-[4-シアノー-2-(2-(4-(1-メチル-2-イミダゾリン-2-イル)ベンゾイルアミノ)エトキシ)フェニル]アクリル酸メチル ニトリフルオロ酢酸塩 2.0 g (3.32 mmol) を 4 規定塩化水素のジオキサン溶液 25 ml、エタノール 5 ml に溶解し、室温で 4 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をエタノール 20 ml に溶解し、炭酸アンモニウム 564 mg を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物を 6 規定塩酸 10 ml に溶解し、80℃で 4 時間攪拌した。溶媒を留去後、実施例 51 工程 7 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 430 mg (0.633 mmol) 収率 19%

MS (ESI, m/z) 452 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.05 (3H, s), 3.60-3.80 (2H, m), 3.78-4.40 (6H, m), 4.31 (2H, t), 6.81 (1H, s), 7.37-7.49 (3H, m), 7.73-7.85 (3H, m), 8.03-8.12 (3H, m), 9.05 (1H, t), 9.19-9.37 (5H, m)

実施例 52 3-[4-アミノ-2-(2-((1-(1-メチルピリジニウム-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]-2-オキソプロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 1-(1-メチルピリジニウム-4-イル)ピペリジンカルボン酸の合成

1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボン酸エチル 2.0 g (8.51 mmol) をヨウ化メチル 10 ml に溶解し、40℃で4時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた粗製物を濃塩酸 10 ml に溶解し、70℃で一晩攪拌した。溶媒を留去後、表題化合物の粗製物を得た。

収量 1.2 g (5.48 mmol)

工程 2 2-アセチルアミノ-3-[4-シアノ-2-(2-((1-(1-メチルピリジニウム-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル]アクリル酸メチルの合成

2-アセチルアミノ-3-[2-(2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ)-4-シアノフェニル]アクリル酸メチル 1.16 g (2.88 mmol) を4規定塩化水素のジオキサン溶液 5 ml、ジオキサン 5 ml に溶解し、室温で4時間攪拌した。溶媒を留去後、得られた残留物を DMF 10 ml に溶解させ、1-(1-メチルピリジニウム-4-イル)ピペリジンカルボン酸 700 m

g (3.17 mmol)、プロモトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロ  
ホスファート 1.47 g (3.17 mmol)、トリエチルアミン 1.20 ml  
(8.64 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去後、実施例 51 工  
程 7 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 710 mg (1.41 mmol) 収率 49%

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.47-1.68 (2H, m), 1.76-1.89 (2H, m), 1.96 (3H, s),  
2.53-2.64 (1H, m), 3.13-3.30 (2H, m), 3.44 (2H, dt), 3.70 (3H, s), 3.88 (3H,  
s), 4.09-4.24 (4H, m), 7.18 (1H, br), 7.22 (2H, d), 7.43 (1H, d), 7.58 (1H,  
br), 7.69 (1H, d), 8.10 (1H, t), 8.21 (2H, d), 9.69 (1H, br)

工程 3 3-[4-アミノ-2-(2-((1-(1-メチルピリジニウム-  
4-イル) ピペリジン-4-カルボニル) アミノ) エトキシ) フェニル]-2-  
オキソプロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

2-アセチルアミノ-3-[4-シアノ-2-(2-((1-(1-メチルピ  
リジニウム-4-イル) ピペリジン-4-カルボニル) アミノ) エトキシ) フェ  
ニル] アクリル酸メチル 710 mg (1.41 mmol) を 4 規定塩化水素のジ  
オキサン溶液 10 ml、エタノール 2 ml に溶解し、室温で 4 日間攪拌した。溶  
媒を留去して得られた残留物をエタノール 10 ml に溶解し、炭酸アンモニウム  
239 mg を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物を 6 規定  
塩酸 10 ml に溶解し、80℃で 4 時間攪拌した。溶媒を留去後、実施例 51 工  
程 7 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 30 mg (0.043 mmol) 収率 3%

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.48-1.65 (2H, m), 1.76-1.88 (2H, m), 2.54-2.65 (1H, m),  
3.13-3.28 (2H, m), 3.33-3.52 (3H, m), 3.89 (3H, s), 3.97-4.27 (3H, m), 6.78  
(1H, s), 7.20 (2H, d), 7.34-7.48 (2H, m), 8.13-8.26 (3H, m), 8.32 (1H, d);

9.15 (2H, br), 9.27 (2H, br)

実施例 53 N-[2-(3-アミノフェノキシ)-エチル]-4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-ベンズアミド

工程1 4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)安息香酸メチルの合成氷冷下、ジクロロメタン10mlに塩化アルミニウム2.1g(15.72mmol)、ジクロロメタン2mlに溶解したテレフタル酸モノメチルエステルクロライド2.39g(12.02mmol)、ジクロロメタン2mlに溶解した1,2-ジメトキシベンゼン1.2ml(9.25mmol)を加え、一晚攪拌した。反応液を1規定塩酸、氷5g中に流し込み、クロロメタンを抽出溶媒とし、常法に従って処理した。溶媒を留去して得られた残渣物を酢酸エチル、ジクロロメタンで洗浄し、表題化合物を得た。

収量 1.3g(4.33mmol) 収率 47%

H-NMR (DMSO)  $\delta$ : 3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.08-7.14 (1H, d), 7.28-7.34 (1H, d), 7.38-7.42 (1H, d), 7.78-7.84 (2H, d), 8.08-8.14 (2H, d).

工程2 4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)安息香酸の合成

4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)安息香酸メチル1.3g(4.33mmol)をエタノール50mlに溶解し、1規定水酸化ナトリウム7ml加え一晚攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルで洗浄濾取し、表題化合物を得た。

収量 0.9g(3.14mmol) 収率 73%

H-NMR (DMSO)  $\delta$ : 3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.08-7.14 (1H, d), 7.30-7.34 (1H, d), 7.39-7.41 (1H, d), 7.76-7.82 (2H, d), 8.06-8.12 (2H, d).

工程3 3-[2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]ベンゾニトリルの合成

*t*-ブチル(2-ブロモエチル)カルバマート5.85g(29mmol)をジメチルホルムアミド100mlに溶解し、3-ヒドロキシベンゾニトリル2.38g(26.4mmol)、炭酸カリウム3.04g(53mmol)、ヨウ化ナトリウム4.31g(53mmol)を加え50℃で6時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトクラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 3.33g(13.3mmol) 収率 51%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.44 (1H, s), 3.55 (2H, dt), 4.05 (2H, t), 4.95 (1H, brs), 7.12 (1H, d), 7.14 (1H, s), 7.26 (1H, d), 7.38 (1H, t)

工程4 3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル 一塩酸塩の合成

3-[2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]ベンゾニトリル1.41gを4規定塩化水素のジオキサン溶液20mlに溶解し室温で2時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をジクロロメタンに懸濁し、濾取することにより表題化合物の塩酸塩を得た。

収量 0.89g(4.48mmol) 収率 83%

工程5 N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-ベンズアミドの合成

3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル 一塩酸塩0.68g(3.45mmol)をN、N-ジメチルホルムアミド(脱水)20mlに溶解し、4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)安息香酸0.9g(3.14mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(含水)0.47g(3.45mmol)、トリエチルアミ



ン 0.48 ml (3.45 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 0.66 g (3.45 mmol) 加え一晩撹拌した。

溶媒を留去し酢酸エチルを抽出溶媒とし、常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 1.4 g (3.25 mmol) 収率 94%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.89-3.94 (2H, m), 3.94 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.18-4.24 (2H, t), 6.67 (1H, br), 6.87-6.92 (1H, d), 7.14-7.19 (2H, m), 7.20-7.44 (3H, m), 7.48-7.50 (1H, d), 7.79-7.83 (2H, d), 7.86-7.92 (2H, d).

工程 6 N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-ベンズアミドの合成

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-ベンズアミド 0.5 g (1.16 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (脱水) 10 ml に溶解し、氷冷下硫化水素ナトリウム 2 水和物 0.21 g (2.32 mmol)、塩化マグネシウム 6 水和物 0.24 g (1.16 mmol) を加え、室温で 2.5 時間撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし、常法に従って処理した。溶媒を留去して得られた粗精製物をアセトン 20 ml に溶解し、ヨウ化メチル 0.56 ml (9.0 mmol) 加え、3 時間環流し、溶媒を留去した。得られた粗精製物を酢酸エチルで洗浄ろ取した。得られた結晶をメタノール 10 ml に溶解し、酢酸アンモニウム 155 mg (2.0 mmol) を加え 3 時間撹拌した。溶媒を留去後、実施例 51 工程 7 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 160 mg (0.285 mmol) 収率 25%

MS (ESI, m/z) 448 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO)  $\delta$ : 3.68-3.75 (2H, q), 3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.21-4.29 (2H, t), 7.09-7.13 (1H, d), 7.29-7.43 (5H, m), 7.50-7.58 (1H, t), 7.75-7.80 (2H,

d), 7.98-8.04 (2H, d), 8.95-9.00 (1H, t), 9.10 (2H, s), 9.30 (2H, s).

#### 実施例 5 4 活性化血液凝固第 X 因子阻害活性の測定

評価化合物の水溶液 10  $\mu$ l に pH 8.4 に調製した 100 mM トリス-塩酸緩衝液 130  $\mu$ l を加え、次いでヒト活性化血液凝固第 X 因子 (Enzyme Research 社製) を pH 8.4 トリス-塩酸緩衝液で 0.5 ユニット/ml に調製した溶液 10  $\mu$ l を加え、室温で 10 分間インキュベートした。次いで、N-ベンゾイル-L-イソロイシル-L-グルタミル-グリシル-L-アルギニル-P-ニトロアニリド塩酸塩 ((株) ヘプチド研究所 製) を pH 8.4 トリス-塩酸緩衝液で 0.8 mM に調製した溶液 50  $\mu$ l を加え、吸光度を測定し、反応初速度を求めた。評価化合物の溶液の代わりに pH 8.4 に調製した トリス-塩酸緩衝液 10  $\mu$ l を加えたものをコントロールとした。吸光度の測定は MICROPLATE READER Model 3550-UV (BIO RAD) を用い、405 nm の波長で 15 秒間隔で 16 分間測定した。評価化合物無添加の時の活性化血液凝固第 X 因子の活性 (初速度) を 50% 阻害するときの評価化合物の濃度の負の対数値を求め ( $pI C_{50}$  と略す)、活性化血液凝固第 X 因子阻害活性の指標とした。

代表的な化合物の活性化血液凝固第 X 因子阻害活性を下記表-1 に示す。

#### 実施例 5 5 トロンビン阻害活性の測定

評価化合物の水溶液 10  $\mu$ l に pH 8.4 に調製した 100 mM トリス-塩酸緩衝液 130  $\mu$ l を加え、次いでヒトのトロンビン (SIGMA 社製) を pH 8.4 トリス-塩酸緩衝液で 2 ユニット/ml に調製した溶液 10  $\mu$ l を加え、室温で 10 分間インキュベートした。次いで、D-フェニルアラニル-L-ビベコリル-L-アルギニル-P-ニトロアニリド二塩酸塩 (第一化学薬品、S-2238) を pH 8.4 トリス-塩酸緩衝液で 0.4 mM に調製した溶液 50  $\mu$ l を加え、

吸光度を測定し、反応初速度を求めた。評価化合物の溶液の代わりに pH 8.4 に調製したトリス-塩酸緩衝液 10  $\mu$ l を加えたものをコントロールとした。吸光度の測定は MICROPLATE READER Model 3550-UV (BIO RAD) を用い、405 nm の波長で 15 秒間隔で 16 分間測定した。評価化合物無添加の時のトロピンの活性 (初速度) を 50% 阻害するときの評価化合物の濃度の負の対数値を求め ( $IC_{50}$  と略す)、トロピン阻害活性の指標とした。

代表的な化合物のトロピン阻害活性を下記表-1 に示す。

#### 実施例 56 抗血液凝固活性の測定

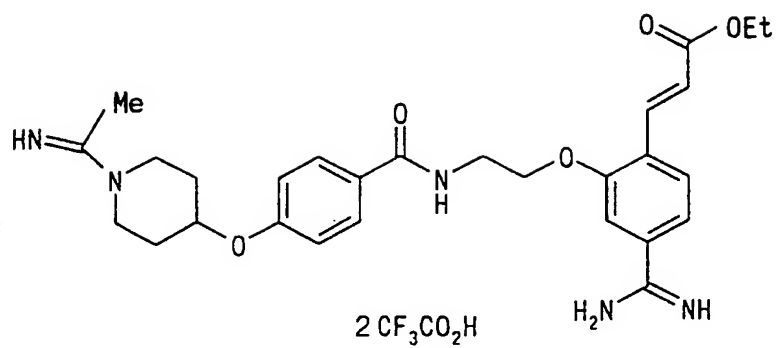
抗血液凝固活性はプロトロンビン時間 (PT) 測定法を用いて決定した。PT 測定は以下に示す通りに行った。すなわち、健常人より採血を行い、3.8% クエン酸三ナトリウム水溶液を 10 分の 1 容量加え、遠心操作により血漿を分離した。血漿 45  $\mu$ l に評価化合物を含む DMSO 溶液 5  $\mu$ l を加え、室温で 2 分間インキュベートした。その血漿溶液を含む試験管を Sysmex CA-3000 全自動血液凝固測定装置 (東亜医用電子社) に設置後、37°C で 3 分間インキュベートし、Sysmex PT II (東亜医用電子社、ウサギ脳組織トロンボプラスチン、13.2 mM 塩化カルシウム) 100  $\mu$ l を加えた。PT は同装置により自動測定した。評価化合物の溶液の代わりに DMSO 5  $\mu$ l を加えたものをコントロールとし、コントロールの PT を 2 倍に延長する評価化合物濃度の負の対数値を求め (PT<sub>2</sub> と略す)、抗血液凝固活性の指標とした。

表- 1

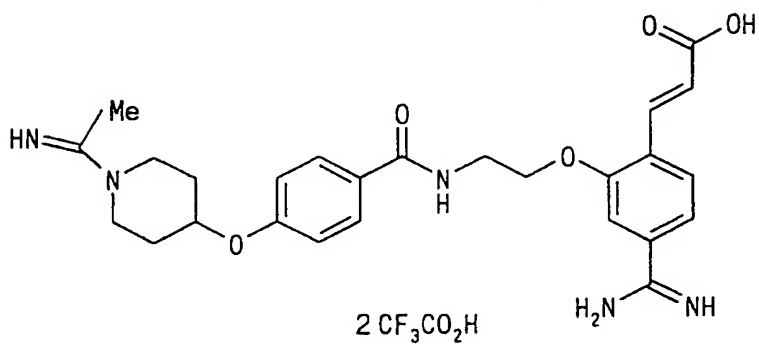
	活性化血液凝固第 X 因子 阻 害 活 性 (pIC <sub>50</sub> )	トロンビン阻害活性 (pIC <sub>50</sub> )
実施例 2 の化合物	7	< 3. 0
実施例 4 の化合物	7. 5	< 3. 0
実施例 5 の化合物	7. 2	5. 2
実施例 6 化合物	7. 4	< 3. 0
実施例 8 の化合物	7	< 3. 0
実施例 9 の化合物	7	5. 5
実施例 10 の化合物	7. 4	< 3. 0
実施例 13 の化合物	7. 6	< 3. 1
実施例 14 の化合物	7. 8	< 4. 0
実施例 15 の化合物	8	< 4. 0
実施例 26 の化合物	7. 8	< 4. 0
実施例 28 の化合物	7. 8	< 4. 0
実施例 29 の化合物	7. 9	< 4. 0
実施例 37 の化合物	7. 3	< 4. 0
実施例 38 の化合物	7	3. 3
実施例 42 の化合物	7. 2	< 3. 3
実施例 43 の化合物	7. 8	< 4. 0
実施例 51 の化合物	8. 1	4. 3
実施例 52 の化合物	7. 1	4. 2

この結果より本発明のベンズアミジン誘導体は、活性化血液凝固第X因子に特異的な高い阻害活性を示し、これに基づく高い抗凝固活性を示すことがわかる。

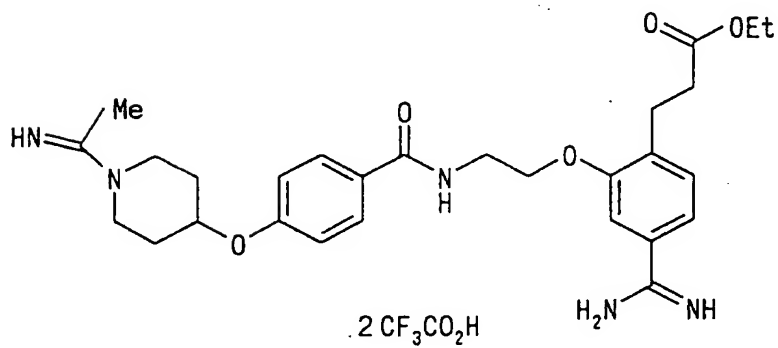
以下、実施例で述べた本発明化合物の構造式を示す。



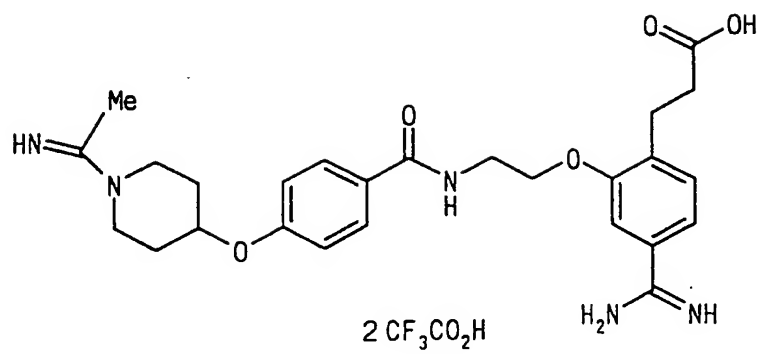
実施例 1 の化合物



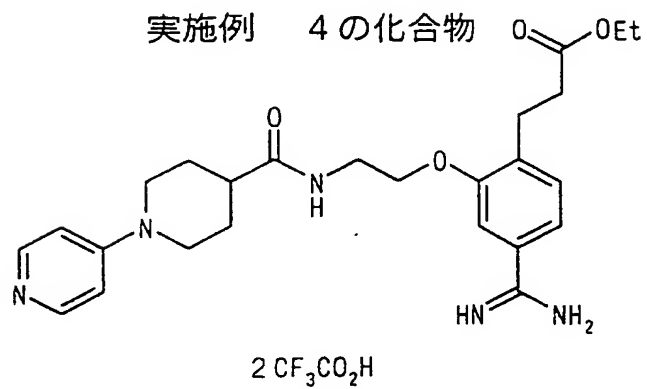
実施例 2 の化合物



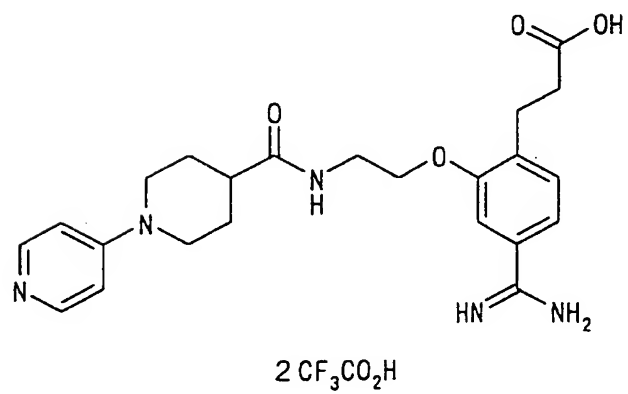
実施例 3 の化合物



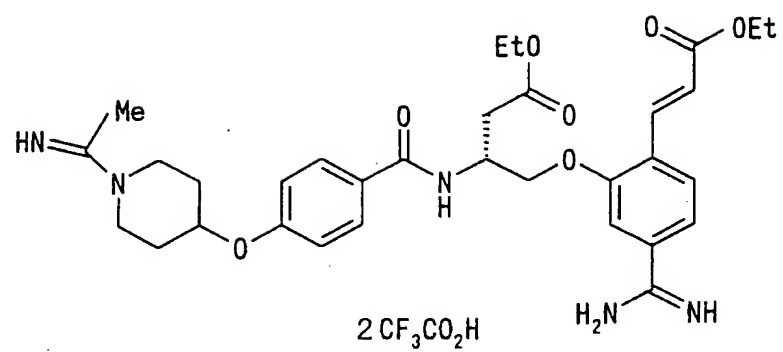
実施例 4 の化合物



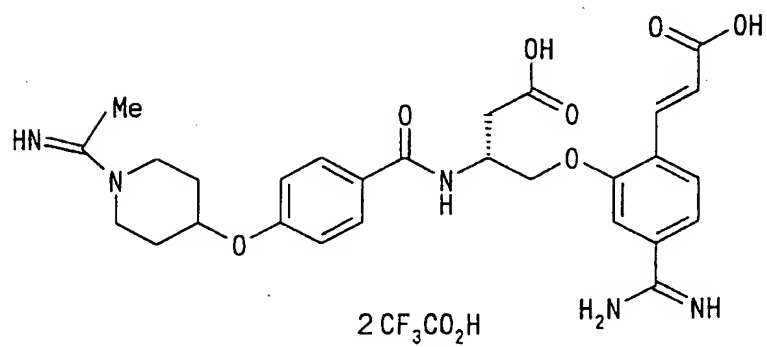
実施例 5 の化合物



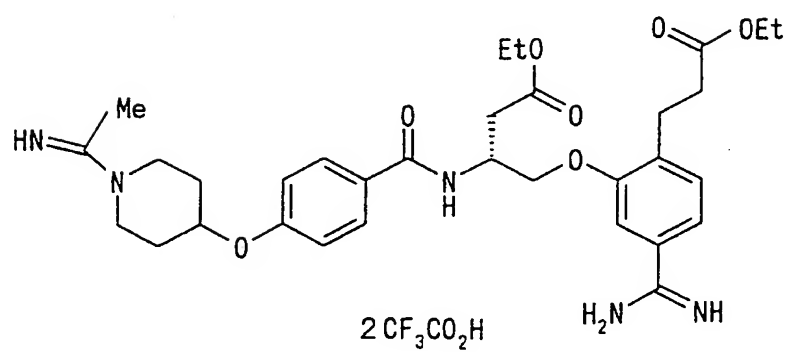
実施例 6 の化合物



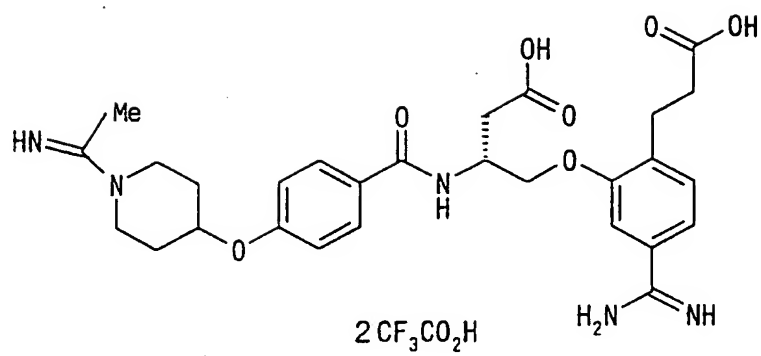
## 実施例 7 の化合物



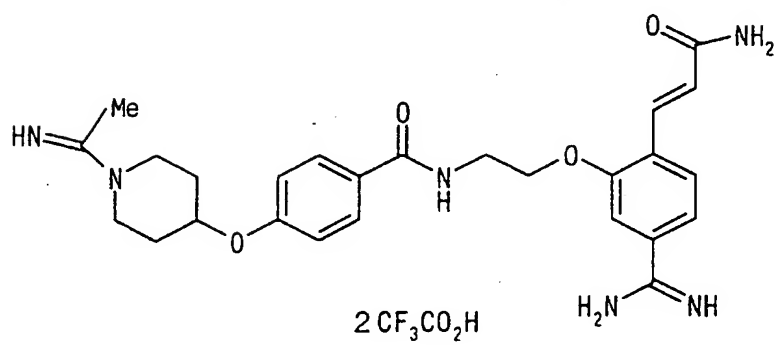
## 実施例 8 の化合物



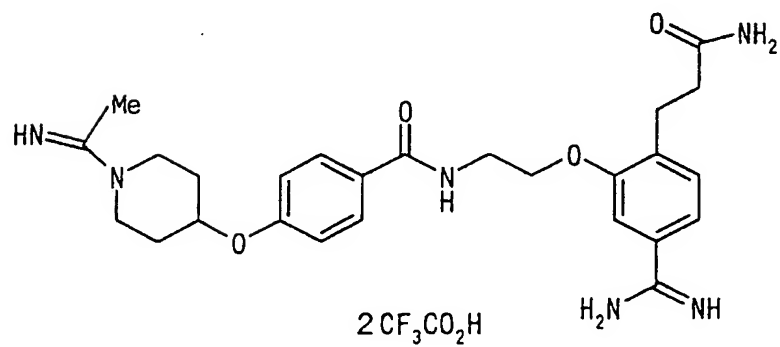
## 実施例 9 の化合物



実施例 10 の化合物

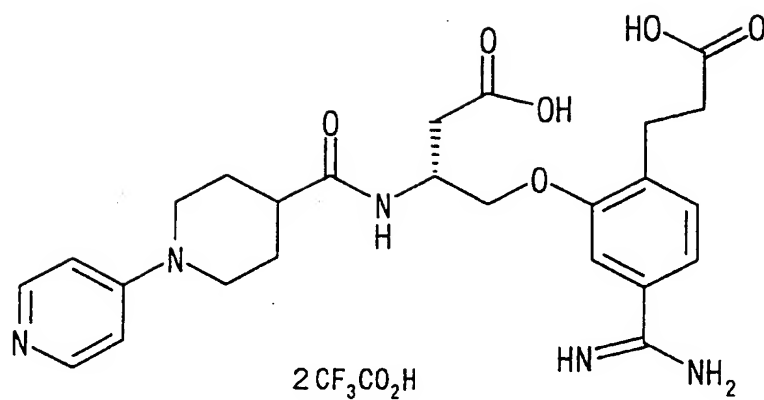


実施例 11 の化合物

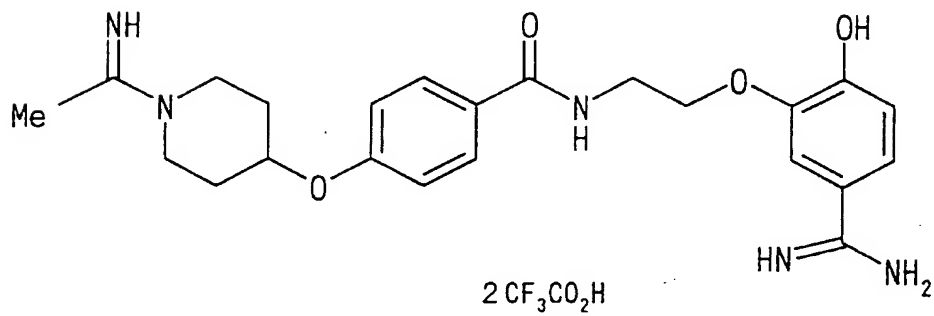


実施例 12 の化合物

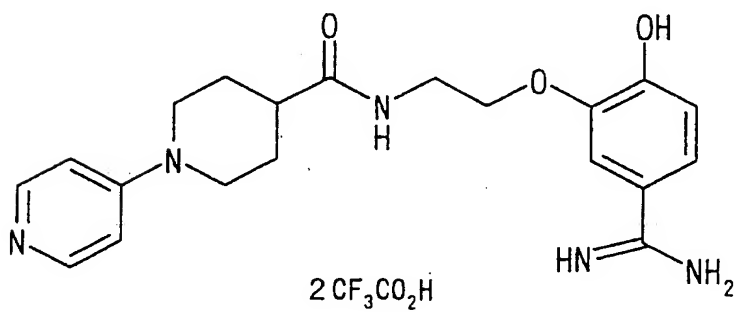




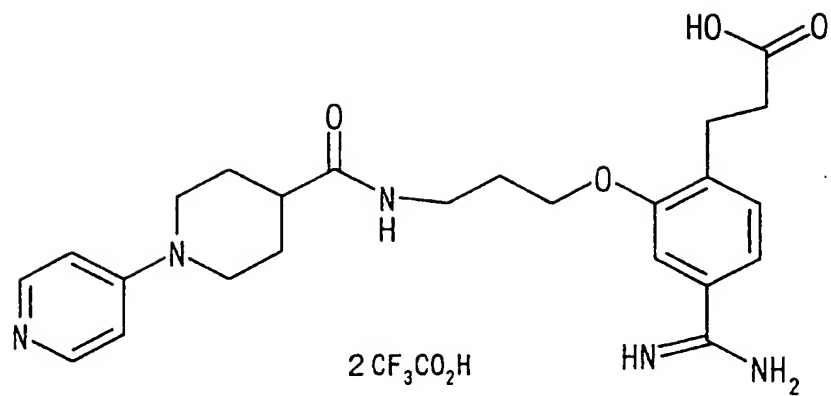
実施例 13の化合物



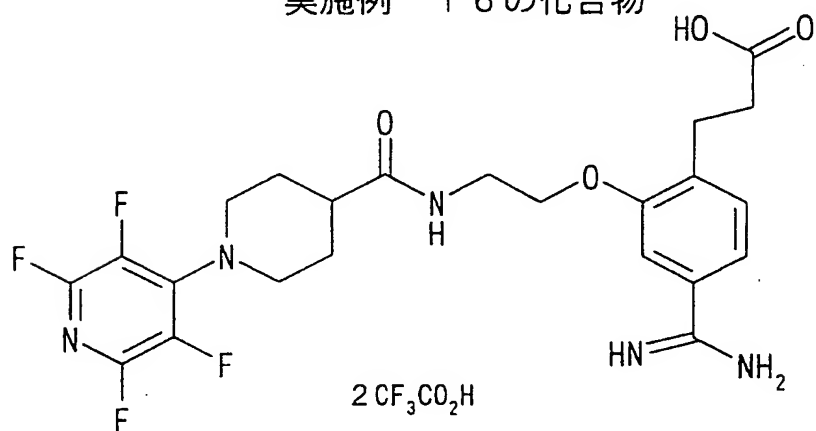
実施例 14の化合物



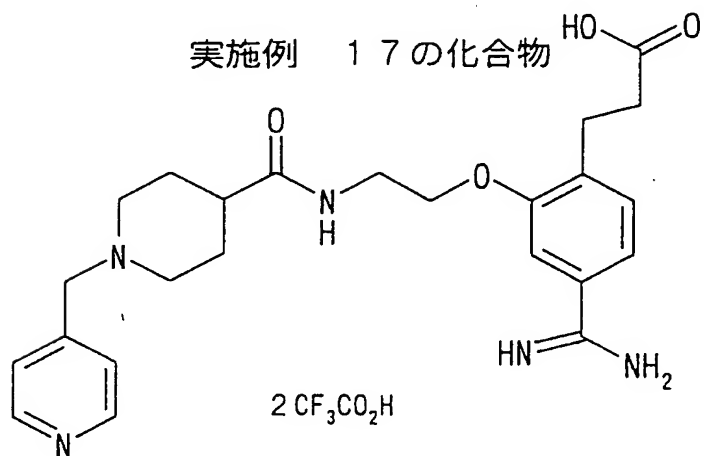
実施例 15の化合物

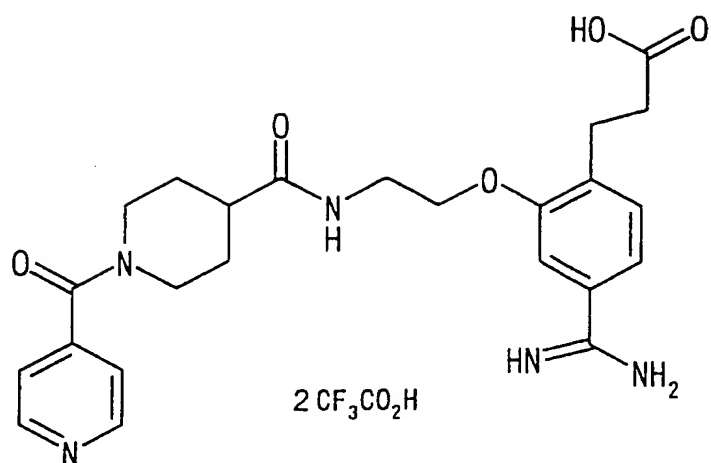


実施例 16 の化合物

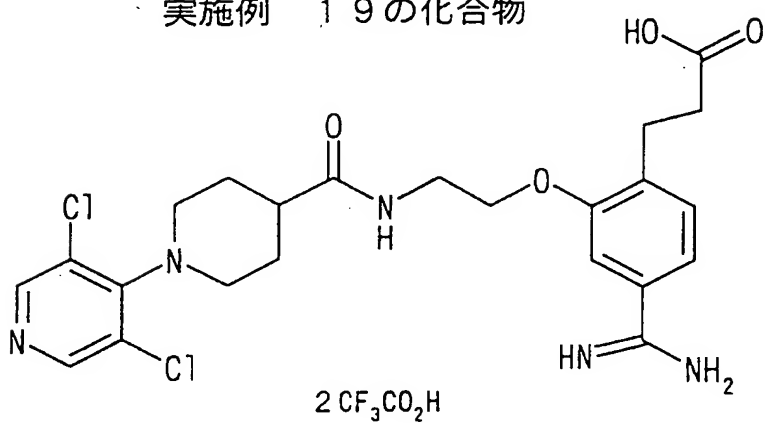


実施例 17 の化合物

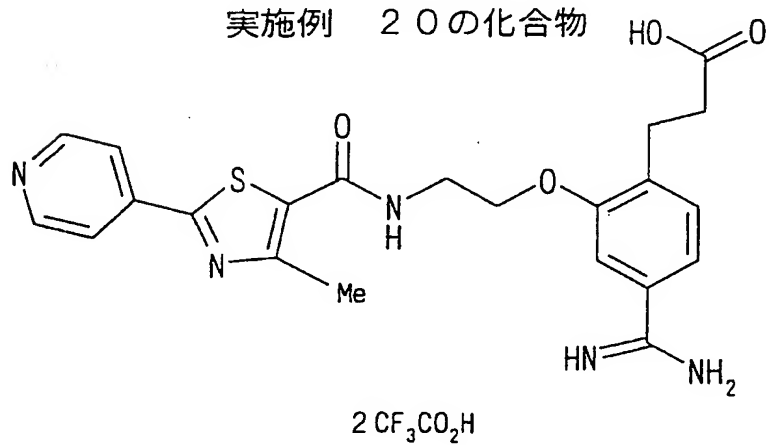
実施例 18 の化合物  
108



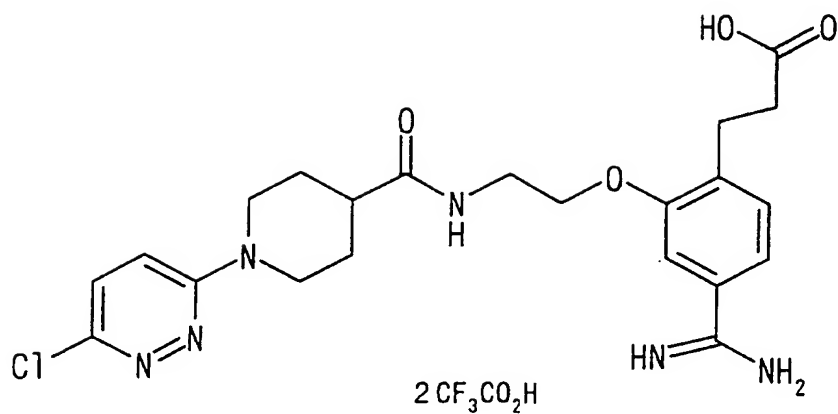
実施例 19 の化合物



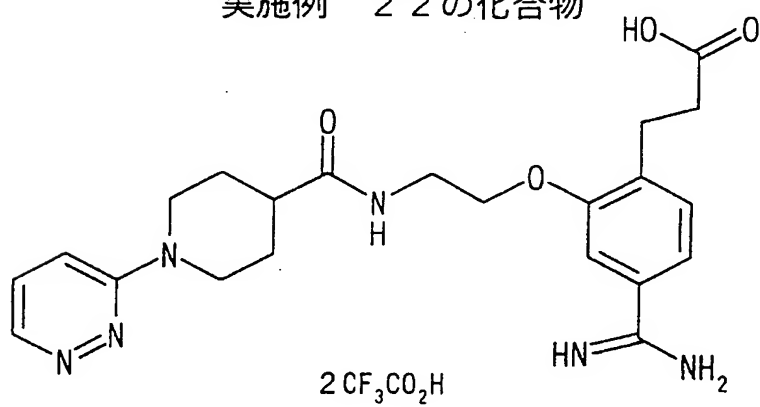
実施例 20 の化合物



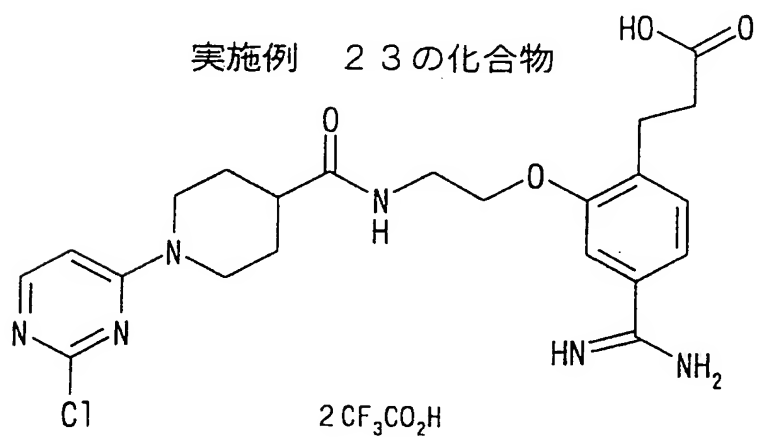
実施例 21 の化合物

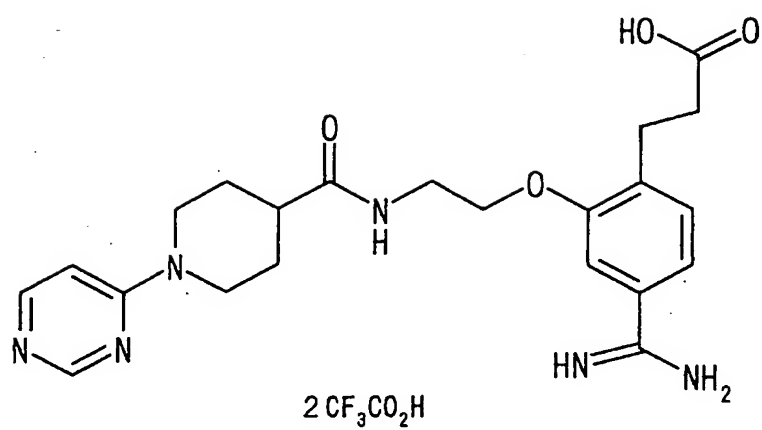


実施例 22 の化合物

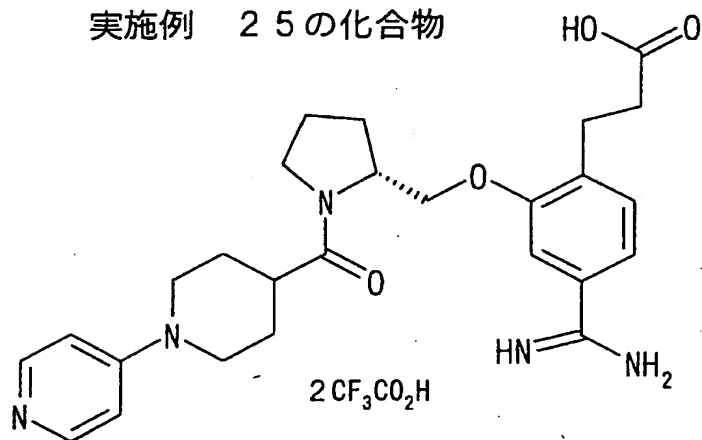


実施例 23 の化合物

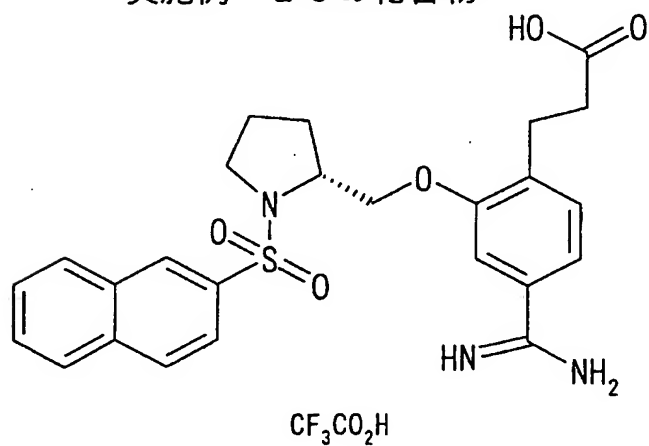
実施例 24 の化合物  
110



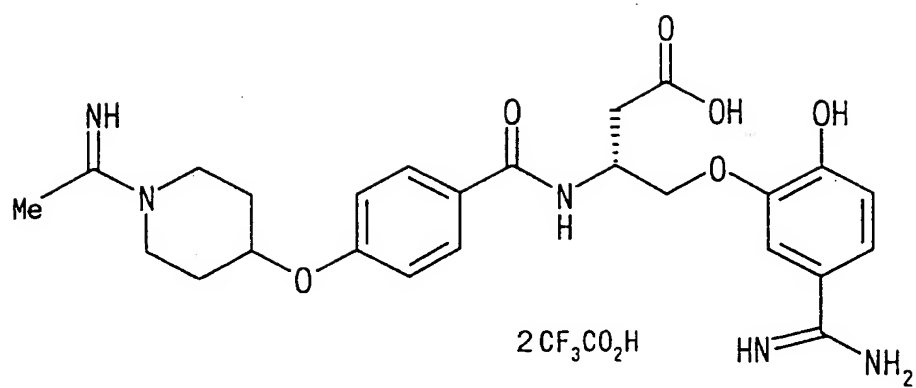
実施例 25 の化合物



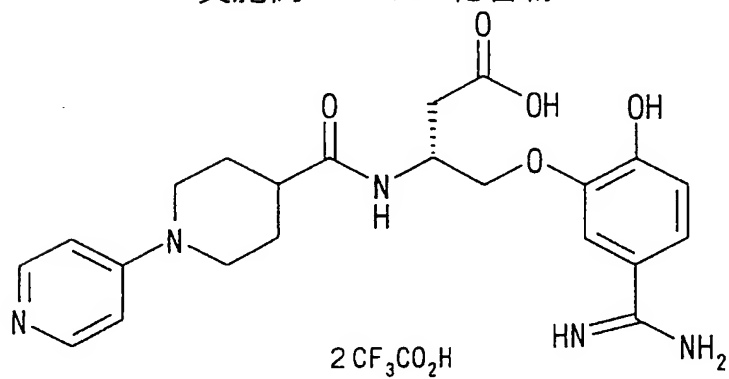
実施例 26 の化合物



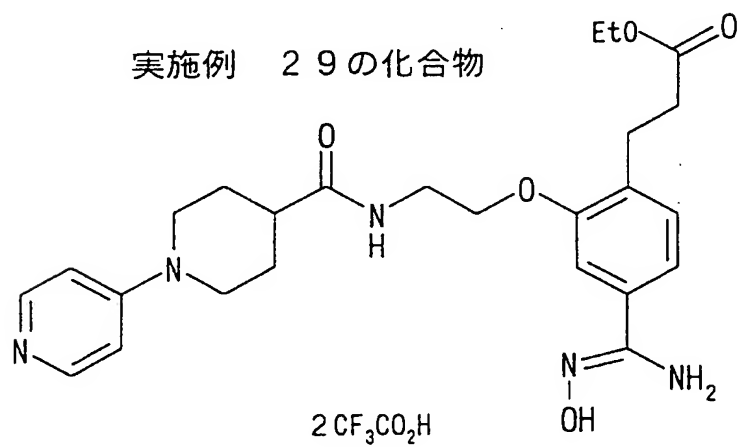
実施例 27 の化合物

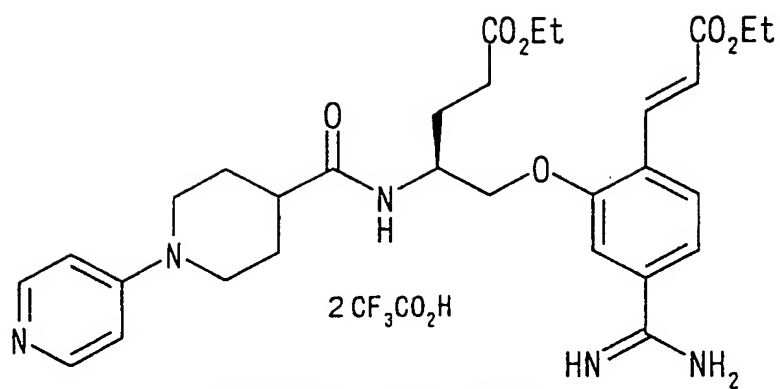


実施例 28 の化合物

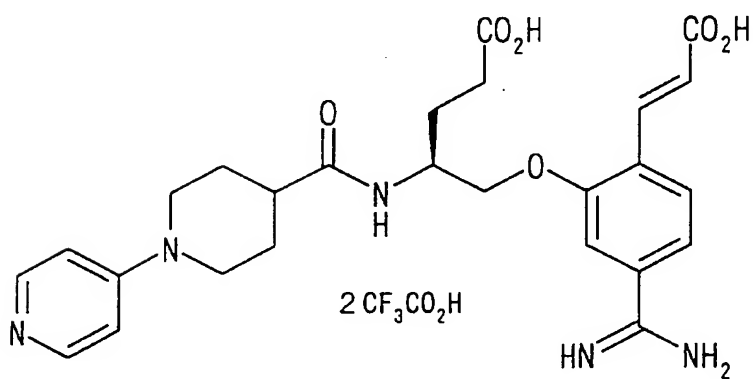


実施例 29 の化合物

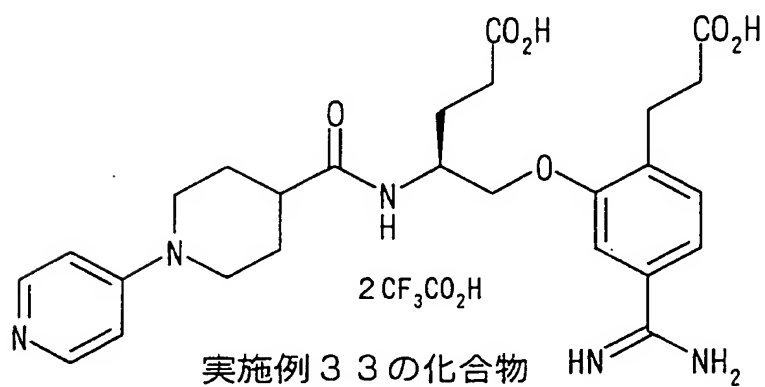
実施例 30 の化合物  
112



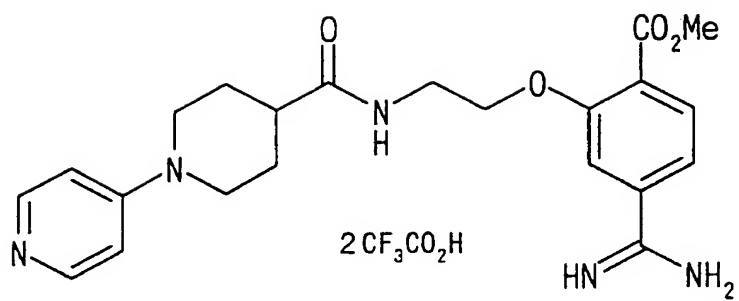
実施例 3 1 の化合物



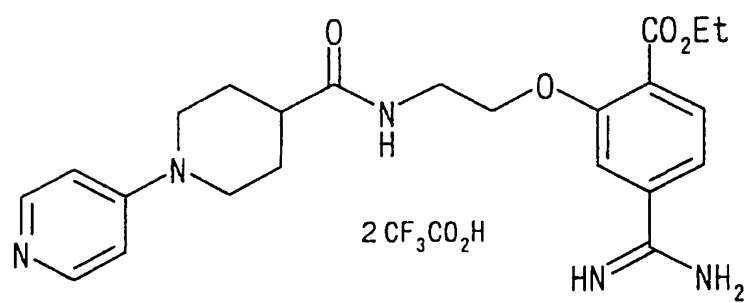
実施例 3 2 の化合物



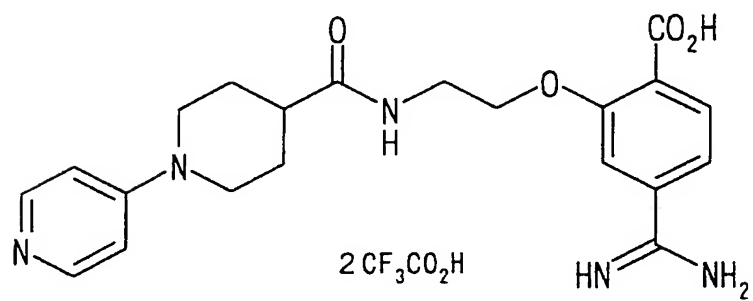
実施例 3 3 の化合物



実施例 3 4 の化合物

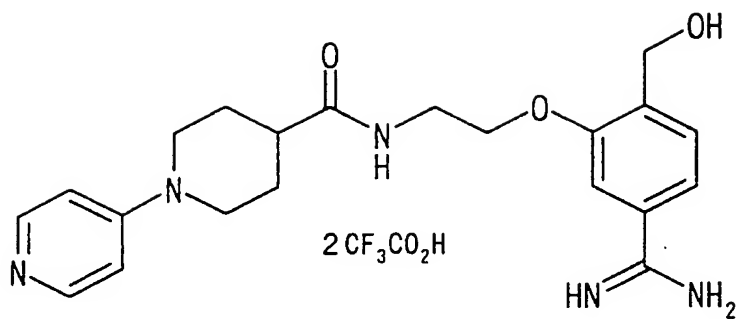


実施例 3 5 の化合物

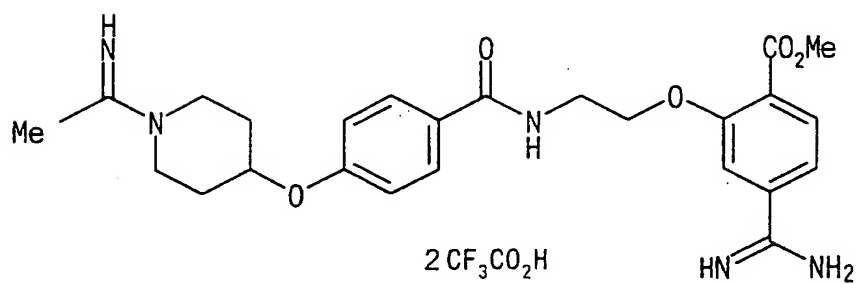


実施例 3 6 の化合物

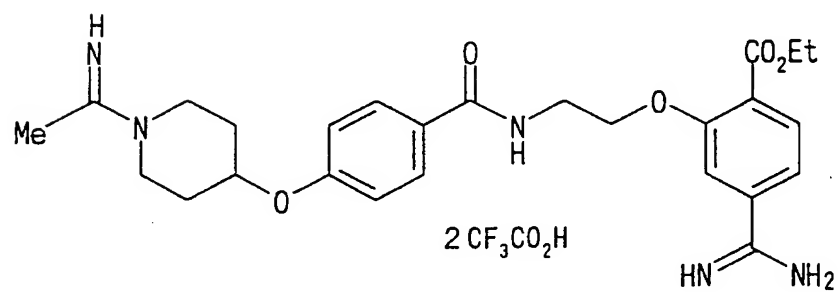




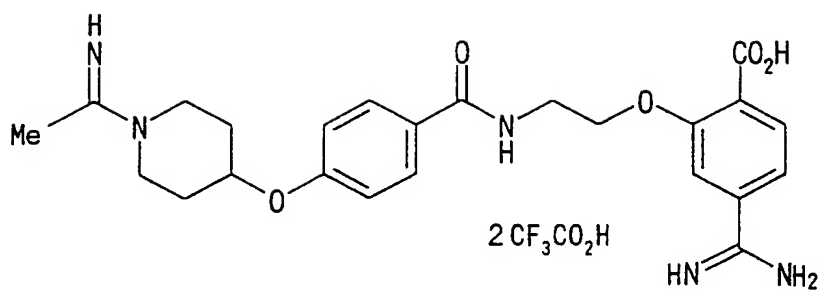
実施例 37 の化合物



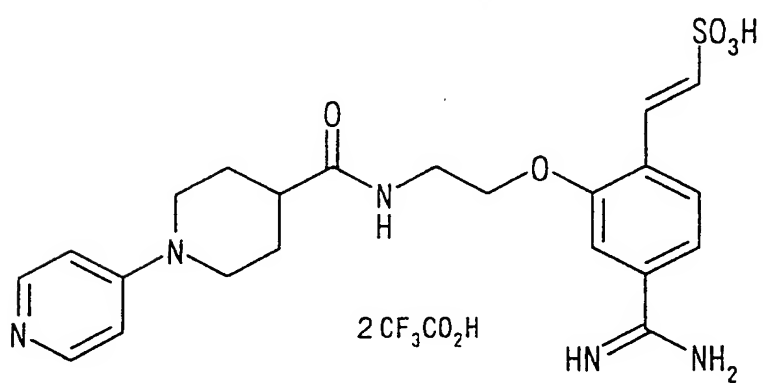
実施例 38 の化合物



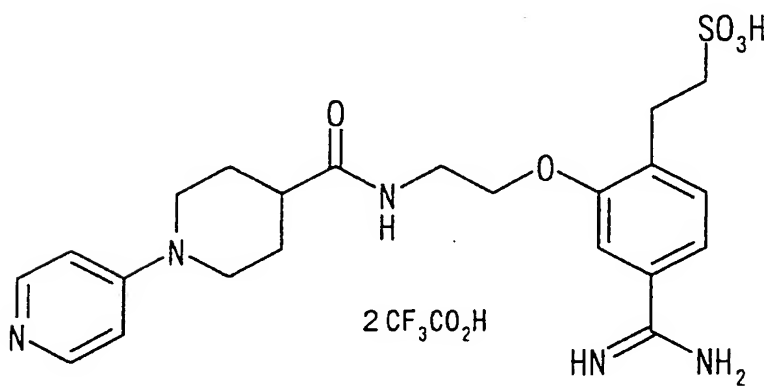
実施例 39 の化合物



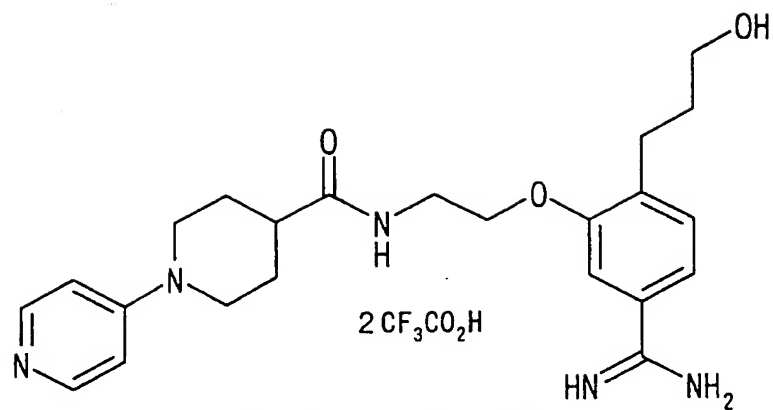
実施例 40 の化合物



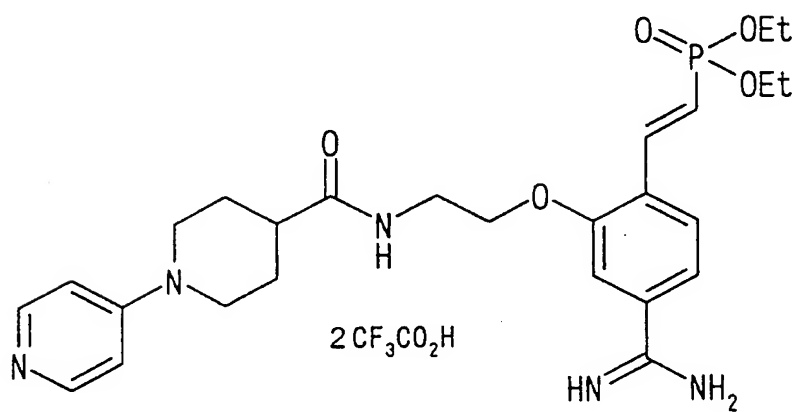
実施例 41 の化合物



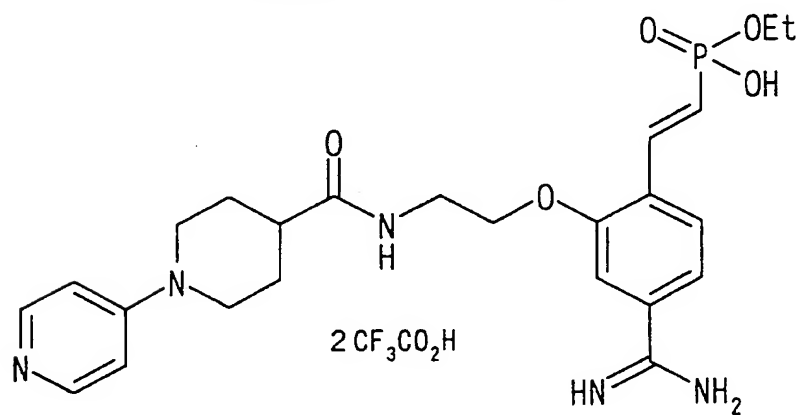
実施例 42 の化合物



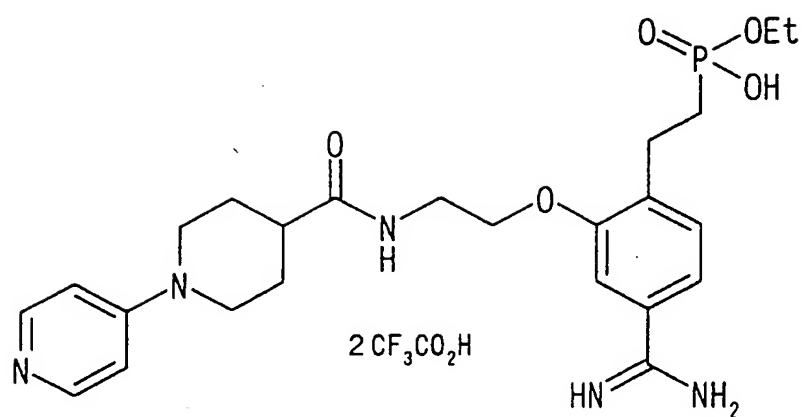
実施例 4 3 の化合物



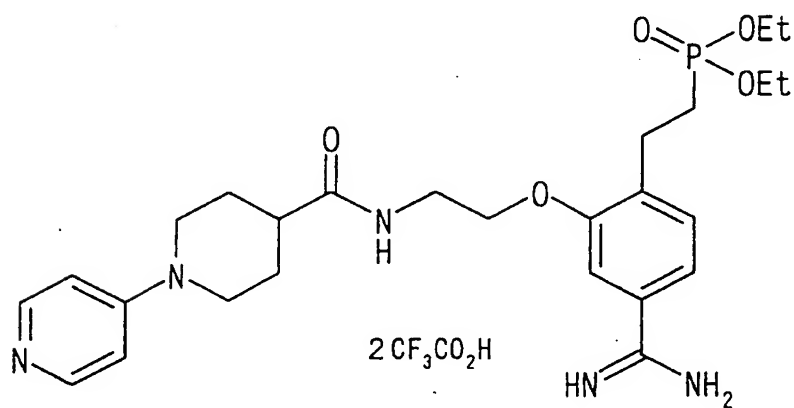
実施例 4 4 の化合物



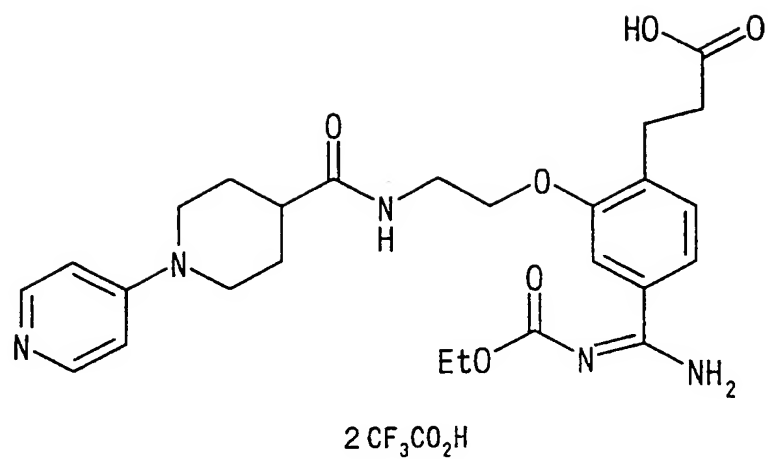
実施例 4 5 の化合物



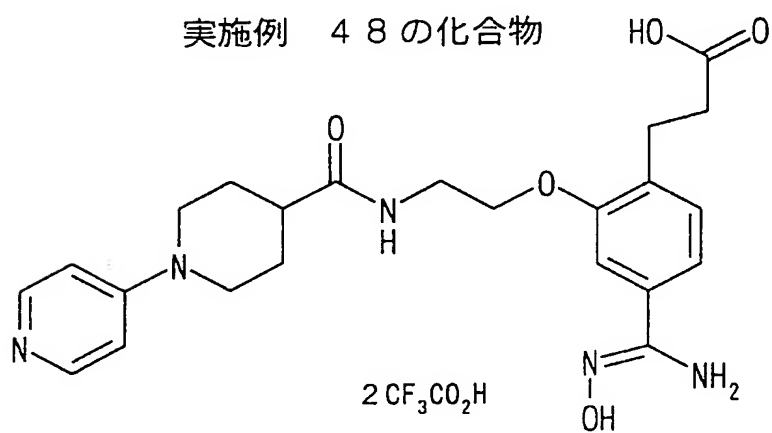
実施例 4 6 の化合物



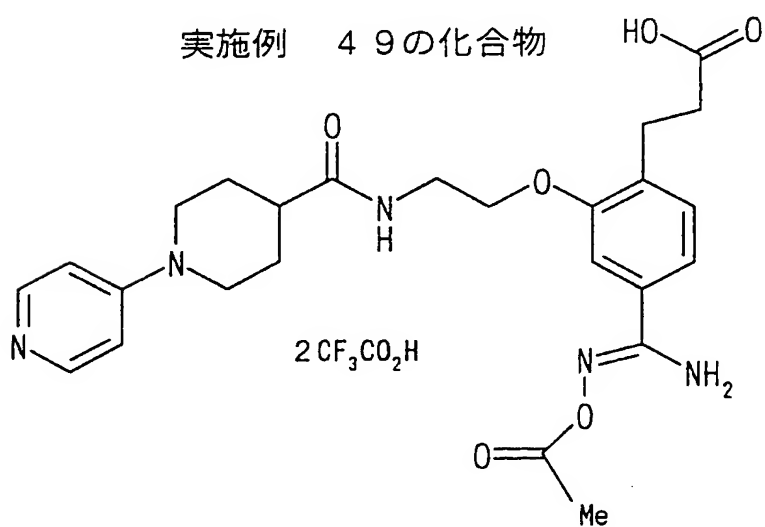
実施例 4 7 の化合物



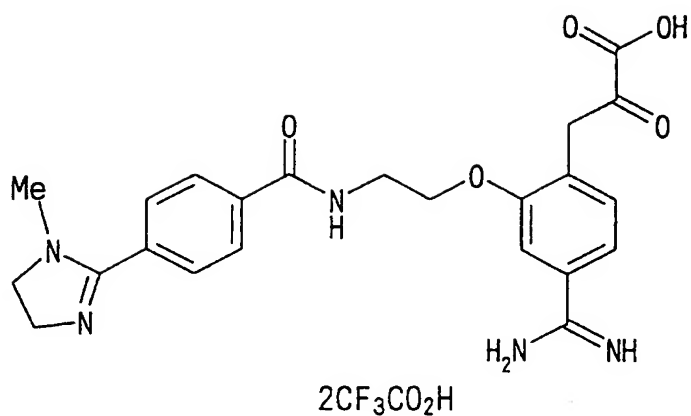
実施例 48 の化合物



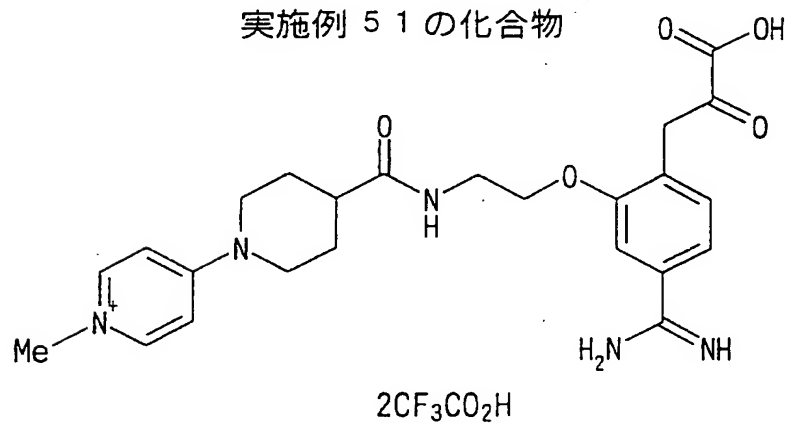
実施例 49の化合物



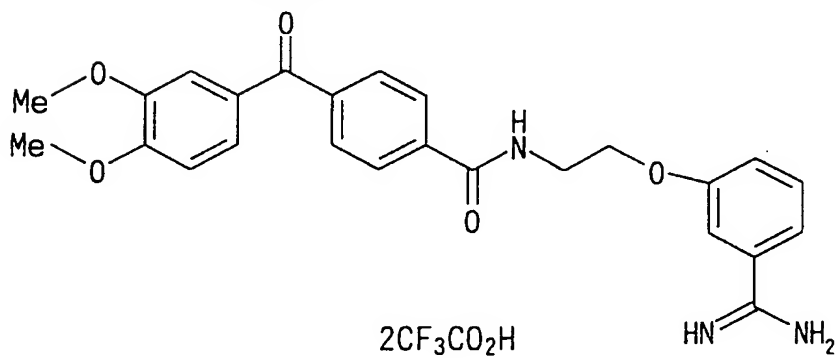
実施例 50 の化合物  
119



実施例 51 の化合物



実施例 52 の化合物



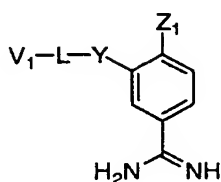
実施例 53 の化合物

## 発明の効果

本発明化合物又はその塩を有効成分とする抗凝固剤は優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用に基づく抗血液凝固作用を示す。従って、本発明化合物は脳梗塞、脳血栓、脳塞栓、一過性脳虚血発作（T I A）、くも膜下出血（血管れん縮）等の脳血管障害における疾病、急性及び慢性心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈血栓等の虚血性心疾患における疾病、肺梗塞、肺塞栓等の肺血管障害における疾病、末梢動脈閉塞症、深部静脈血栓症、播種性血管内凝固症候群、さらに人工血管術及び人工弁置換後の血栓形成、冠動脈バイパス術後における再閉塞及び再狭窄、経皮的経管式冠動脈形成術（P T C A）または経皮的経管式冠動脈再開通療法（P T C R）等の血行再建後の再閉塞及び再狭窄、体外循環時の血栓形成などの予防・治療剤として利用できる。

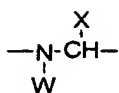
## 請求の範囲

1. 次の一般式 (1-1) で表されるベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容する塩。

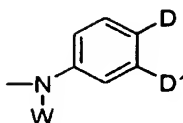


(1-1)

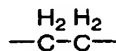
[一般式 (1-1) 中、Lは下式 (2) から (5) のいずれかの有機基を示す。



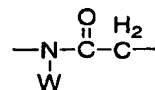
(2)



(3)



(4)



(5)

(式 (2)、(3)、(5) 中、Wは、水素原子、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 4～10 のアリール基もしくは炭素数 5～12 のアラルキル基を示し、式 (3) 中、D又はD' のいずれか一方が一般式 (1-1) 中のYとの結合を示し、もう一方が水素原子を示し、

式 (2) 中、Xは、水素原子、カルボキシル基、炭素数 1～3 のアルコキシカルボニル基または置換基を有していてもよい炭素数 1～3 のアルキル基もしくは置換基を有していてもよいベンジル基を示し、置換基を有する場合の置換基としてはカルボキシル基、炭素数 2～8 のアルコキシカルボニル基、炭素数 1～6 の

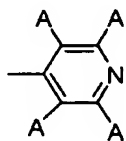


アルキルスルホニルオキシ基、ピペリジルオキシ基、炭素数6～10のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数7～14のアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基、炭素数6～8のピペリジルアルキル基、炭素数7～11のイミノアルキルピペリジルアルキル基、炭素数8～15のアルコキシカルボニルピペリジルアルキル基、ピロリジニルオキシ基、炭素数5～9のイミノアルキルピロリジニルオキシ基、炭素数7～13のアルコキシカルボニルピロリジニルオキシ基、アミジノ基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミジノ基、ヒドロキシル基、ハロゲノ基、インドリル基もしくは炭素数1～3のアルキル基があげられる。また式(2)中、XとWは結合して環を構成してもよく、この場合-W-X-はエチレン基、トリメチレン基、もしくはテトラメチレン基を示す。)

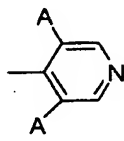
Lが式(2)～(4)のいずれかの有機基の場合、 $V_1$ は、水素原子、置換基を有してもよいベンゾイル、ベンゼンスルホニル、2-ナフタレンスルホニル、ピペラジンカルボニル、シンナモイル、ピペリジンカルボニル、4-メチル-チアゾール-5-カルボニル基、フェニルアセチル、フェニルチオカルボニルもしくはベンズイミドイル基または置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルカンスルホニル基を示す。Lが式(5)の有機基の場合、 $V_1$ は置換基を有していてもよい炭素数4から10のアリール基を示す。

Lが式(2)～(5)のいずれかの有機基の場合において、 $V_1$ が置換基を有する場合の置換基としては、カルボキシ基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、アミジノ基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミジノ基、炭素数1～8のアシル基、ハロゲノ基、アミノ基、炭素数1～6のモノもしくはジアルキルアミノ基、炭素数4～6のアリールアミノ基、炭素数2～7のアルコキシカルボニルアミノ基、炭素数1～3のアミノアルキル基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミノアルキル基、炭素数4～10のN-アルキル-N-アルコキ

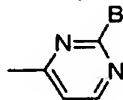
シカルボニルアミノアルキル基、ピベリジルオキシ基、炭素数6～10のイミノアルキルピベリジルオキシ基、炭素数8～14のアルコキシカルボニルピベリジルオキシ基、ピロリジニルオキシ基、炭素数5～9のイミノアルキルピロリジニルオキシ基、炭素数7～13のアルコキシカルボニルピロリジニルオキシ基、炭素数2～7のヒドロキシカルボニルアルキル基、炭素数3～8のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数3～7のヒドロキシカルボニルアルケニル基、炭素数4～8のアルコキシカルボニルアルケニル基、炭素数4～10のアリール基、炭素数6～12のアリールアルケニル基、炭素数1～10のアルコキシ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、炭素数3～8のアルキル基、炭素数4～10のアリールスルホニル基、炭素数5～12のアリールアルキル基、ピベラジンカルボニル基、炭素数7～10のイミノアルキルピベラジンカルボニル基、ピベラジンスルホニル基、炭素数6～9のイミノアルキルピベラジンスルホニル基、炭素数6～9のピベリジルアルキル基、炭素数8～12のイミノアルキルピベリジルアルキル基、炭素数6～9のピベリジリデンアルキル基、炭素数8～12のイミノアルキルピベリジリデンアルキル基、グアニジノ基、炭素数3～5のジアルキルグアニジノ基、ホスホノ基、炭素数2～9のジアルコキシホスホリル基、炭素数1～4のモノアルコキシヒドロキシホスホリル基、炭素数4～7のトリアルキルアミジノ基、炭素数9～13のジアルコキシベンゾイル基、炭素数6～9の1-アルキルピリジニオ基が挙げられ、又は下式のいずれかを示す。



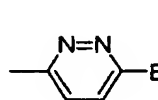
(6)



(7)



(8)



(9)

(式 (6)、(7) 中、A はハロゲン基を示し、式 (8)、(9) 中、B は水素原子、炭素数 1 ～ 6 のアルキル基、ハロゲン基、アミノ基を示す。)

Y は下式 (10) ～ (16) のいずれかを示す。

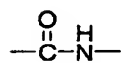


(10)

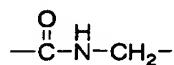
(11)

(12)

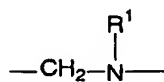
(13)



(14)



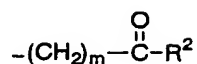
(15)



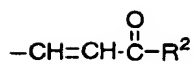
(16)

(式 (10) 及び (11) 中、n は 0 ～ 2 の整数を示し、式 (16) 中、R<sup>1</sup> は水素原子、炭素数 2 ～ 7 のヒドロキシカルボニルアルキル基、炭素数 3 ～ 8 のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数 3 ～ 7 のヒドロキシカルボニルアルケニル基を示す。)

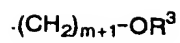
Z<sub>1</sub> は下式 (17) ～ (24) のいずれかを示す。



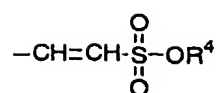
(17)



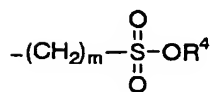
(18)



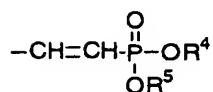
(19)



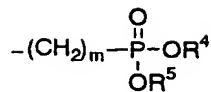
(20)



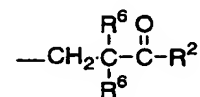
(21)



(22)



(23)



(24)

(式(17)、(19)、(21)、(23)中、 $m$ は0～3の整数を示し、式(17)、(18)及び(24)中、 $\text{R}^2$ はヒドロキシル基、炭素数1～5のアルコキシル基、トリフルオロメチル基、アミノ基、炭素数1～6のモノもしくはジアルキルアミノ基を示す。式(19)中、 $\text{R}^3$ は、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、アセチル基を示す。式(20)～(23)中、 $\text{R}^4$ は水素原子、炭素数1～6のアルキル基を示す。式(22)、(23)中、 $\text{R}^5$ は水素原子、炭素数1～6のアルキル基を示す。式(24)中、 $\text{R}^6$ はハロゲノ基を示す。)]

2. 一般式(1-1)中、 $\text{L}$ が式(2)の有機基を示し、 $\text{W}$ が水素原子を示し、 $\text{X}$ が水素原子、カルボキシメチル基、エトキシカルボニルメチル基のいずれかを示す、請求項1記載のベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

3. 一般式(1-1)中、 $\text{Y}$ が式(10)の有機基を示し、 $n$ が1又は2の整数を示す請求項1記載のベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

4. 一般式(1-1)中、 $\text{V}_1$ が、1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシベンゾイル基、1-(4-ピリジル)-ピペリジン-4-カルボニル基、1-(2,3,5,6-テトラフルオロピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-カルボニル基、1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-カルボニル基、1-(6-クロロピリダジン-3-イル)-ピペリジン-4-カルボニル基、1-(ピリダジン-

3-イル)-ピペリジン-4-カルボニル基、1-(2-クロロピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-カルボニル基、1-(ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-カルボニル基、1-(4-ピリジン-4-イルメチル)-ピペリジン-4-カルボニル基、1-(4-ピリジン-4-カルボニル)-ピペリジン-4-カルボニル基、4-メチル-2-ピリジル-4-イル-チアゾール-5-カルボニル基のいずれかである請求項1記載のベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

5. 一般式(1-1)中、 $Z_1$ が、カルボキシエチル基、エトキシカルボニルエチル基、カルボキシビニル基、エトキシカルボニルビニル基、カルバモイルエチル基、カルバモイルビニル基、カルボキシル基、エトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、スルホエチル基、スルホビニル基、ホスホノビニル基、ジエトキシホスホリルビニル基、モノエトキシヒドロキシホスホリルビニル基、スルホノエチル基、ジエトキシホスホリルエチル基、モノエトキシヒドロキシホスホリルエチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシプロピル基、アセトキシメチル基のいずれかである請求項1記載のベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

6. 一般式(1-1)中、 $L$ が式(2)の有機基を示し、 $Y$ が式(10)の有機基を示し、 $V_1$ が、1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシベンゾイル基、もしくは1-(4-ピリジル)-ピペリジン-4-カルボニル基のいずれかを示し、 $Z_1$ が、カルボキシエチル基、エトキシカルボニルエチル基、スルホエチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシプロピル基のいずれかである請求項1記載のベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

7. 一般式(1-1)中、 $L$ が式(2)~(4)の有機基を示し、 $Y$ が式(10)~(13)の有機基を示す請求項1記載のベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

8. 一般式(1-1)中、

Lが式(2)～(4)のいずれかの有機基の場合、 $V_1$ は、水素原子、置換基を有してもよいベンゾイル、ベンゼンスルホニル、2-ナフタレンスルホニル、シンナモイル、ピペリジンカルボニル、フェニルアセチル、フェニルチオカルボニルもしくはベンズイミドイル基または置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルカンスルホニル基を示す。Lが式(5)の有機基の場合、 $V_1$ は置換基を有していてもよい炭素数4から10のアリール基を示す。

Lが式(2)～(5)のいずれかの有機基の場合において、 $V_1$ が置換基を有する場合の置換基としては、カルボキシル基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、炭素数4～7のトリアルキルアミジノ基、アミジノ基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミジノ基、炭素数1～8のアシル基、ハロゲノ基、アミノ基、炭素数1～6のモノもしくはジアルキルアミノ基、炭素数4～6のアリールアミノ基、炭素数2～7のアルコキシカルボニルアミノ基、炭素数1～3のアミノアルキル基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミノアルキル基、炭素数4～10のN-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノアルキル基、ピペリジリオキシ基、炭素数6～10のイミノアルキルピペリジリオキシ基、炭素数8～14のアルコキシカルボニルピペリジリオキシ基、ピロリジニリオキシ基、炭素数5～9のイミノアルキルピロリジニリオキシ基、炭素数7～13のアルコキシカルボニルピロリジニリオキシ基、炭素数2～7のヒドロキシカルボニルアルキル基、炭素数3～8のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数3～7のヒドロキシカルボニルアルケニル基、炭素数4～8のアルコキシカルボニルアルケニル基、炭素数4～10のアリール基、炭素数6～12のアリールアルケニル基、炭素数1～10のアルコキシ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、炭素数3～8のアルキル基、炭素数4～10のアリールスルホニル基、炭素数5～12のアリールアルキル基、ピペラジンカルボニル基、炭素数7～10のイミノアルキル

ビペラジンカルボニル基、ビペラジンスルホニル基、炭素数 6～9 のイミノアルキルビペラジンスルホニル基、炭素数 6～9 のビペリジルアルキル基、炭素数 8～12 のイミノアルキルビペリジルアルキル基、炭素数 6～9 のビペリジリデンアルキル基、炭素数 8～12 のイミノアルキルビペリジリデンアルキル基、グアニジノ基、炭素数 3～5 のジアルキルグアニジノ基、ホスホノ基、炭素数 2～9 のジアルコキシホスホリル基、または炭素数 1～4 のモノアルコキシヒドロキシホスホリル基が挙げられる。

Y は式 (10) ～ (16) のいずれかを示し、式 (10) 及び (11) 中、n は 1 又は 2 の整数を示し

$Z_1$  は式 (17) 又は (18) のいずれかを示し、式中、m は 1～3 の整数を示し、 $R^2$  はヒドロキシル基、炭素数 1～5 のアルコキシル基、アミノ基、炭素数 1～6 のモノもしくはジアルキルアミノ基を示す、請求項 1 記載のベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

9. 一般式 (1-1) 中、L が式 (2) の有機基を示し、W が水素原子を示し、X が水素原子、カルボキシメチル基、エトキシカルボニルメチル基のいずれかを示す、請求項 8 記載のベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

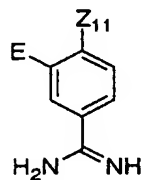
10. 一般式 (1-1) 中、Y が式 (10) の有機基を示し、n が 1 の整数を示す請求項 8 記載のベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

11. 一般式 (1-1) 中、 $V_1$  が、1-アセトイミドイル-4-ビペリジリオキシベンゾイル基、1-(4-ピリジル)-ビペリジン-4-カルボニル基のいずれかである請求項 8 記載のベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

12. 一般式 (1-1) 中、 $Z_1$  が、カルボキシエチル基、エトキシカルボニルエチル基、カルボキシビニル基、エトキシカルボニルビニル基、カルバモイルエチル基、カルバモイルビニル基のいずれかである請求項 8 記載のベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

13. 一般式 (1-1) 中、L が式 (2) の有機基を示し、Y が式 (10) の有機基を示し、 $V_1$  が、1-アセトイミドイル-4-ビペリジルオキシベンゾイル基、もしくは1-(4-ビリジル)-ビペリジン-4-カルボニル基のいずれかを示し、 $Z_1$  が、カルボキシエチル基、エトキシカルボニルエチル基、カルバモイルエチル基のいずれかである請求項 8 記載のベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

14. 一般式 (1-2) で表され、かつ活性化血液凝固第 X 因子に対する阻害効果を有するベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩。



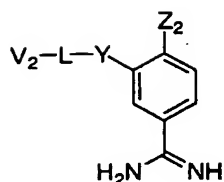
(1-2)

{式中、 $Z_{11}$  はカルボキシエチル基、エトキシカルボニルエチル基、ヒドロキシメチル基又はヒドロキシプロピル基であり、E は油溶性有機基を示す。}

15. 油溶性有機基 E が一般式 (1-1) 中の  $-Y-L-V_1$  基と同義であり、かつ L が式 (2) の有機基を示し、Y が式 (10) の有機基を示し、 $V_1$  が、1-アセトイミドイル-4-ビペリジルオキシベンゾイル基、もしくは1-(4-ビリジル)-ビペリジン-4-カルボニル基のいずれかを示す請求項 14 記載のベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩。

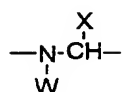
16. 次の一般式 (1-3) で表されるベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩。



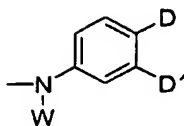


(1-3)

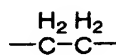
〔一般式 (1-3) 中、Lは下式 (2) から (5) のいずれかの有機基を示す。〕



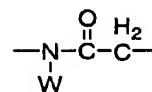
(2)



(3)



(4)



(5)

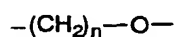
(式 (2)、(3)、(5) 中、Wは、水素原子、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 4～10 のアリール基もしくは炭素数 5～12 のアラルキル基を示し、式 (3) 中、D又はD' のいずれか一方が一般式 (1) 中のYとの結合を示し、もう一方が水素原子を示し、式 (2) 中、Xは、水素原子、カルボキシル基、炭素数 1～3 のアルコキシカルボニル基または置換基を有していてもよい炭素数 1～3 のアルキル基もしくは置換基を有していてもよいベンジル基を示し、置換基を有する場合の置換基としてはカルボキシル基、炭素数 2～8 のアルコキシカルボニル基、炭素数 1～6 のアルキルスルホニルオキシ基、ピペリジルオキシ基、炭素数 6～10 のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数 7～14 のアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基、炭素数 6～8 のピペリジルアルキル基、炭素数 7～11 のイミノアルキルピペリジルアルキル基、炭素数 8～15 のアルコキシカルボニルピペリジルアルキル基、ピロリジニルオキシ基、炭素数 5～9 のイミノアル

キルピロリジニルオキシ基、炭素数7～13のアルコキシカルボニルピロリジニルオキシ基、アミノ基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミノ基、ヒドロキシル基、ハロゲン基、インドリル基もしくは炭素数1～3のアルキル基があげられる。また式(2)中、XとWは結合して環を構成してもよく、この場合—W—X—はエチレン基、トリメチレン基、もしくはテトラメチレン基を示す。)

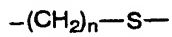
Lが式(2)～(4)のいずれかの有機基の場合、V<sub>2</sub>は、置換基を有するベンゾイル、ベンゼンスルホニル、2-ナフタレンスルホニル、シンナモイル、ピペリジンカルボニル、フェニルアセチル、フェニルチオカルボニルもしくはベンズイミドイル基を示す。Lが式(5)の有機基の場合、V<sub>2</sub>は置換基を有しても良い炭素数4から10のアリール基を示す。

Lが式(2)～(5)のいずれかの有機基の場合において、V<sub>2</sub>の置換基としては、炭素数4～7のトリアルキルアミノ基、炭素数9～13のジアルコキシベンゾイル基、炭素数6～9の1-アルキルピリジニオ基が挙げられる。

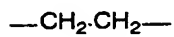
Yは下式(10)～(16)のいずれかを示す。



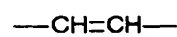
(10)



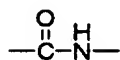
(11)



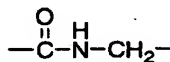
(12)



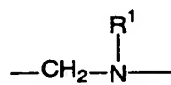
(13)



(14)



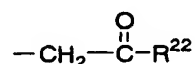
(15)



(16)

(式 (10)、(11) 中、 $n$  は 1 または 2 の整数を示し、式 (16) 中、 $R^1$  は水素原子、炭素数 2 ～ 7 のヒドロキシカルボニルアルキル基、炭素数 3 ～ 8 のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数 3 ～ 7 のヒドロキシカルボニルアルケニル基を示す。)

$Z_2$  は水素原子、炭素数 1 ～ 6 のアルキル基、ハロゲノ基または下式 (13-2) を示す。



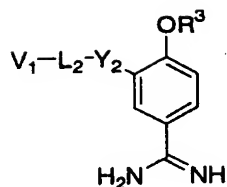
(13-2)

(式 (13-2) 中、 $R^{22}$  はカルボキシル基、炭素数 2 ～ 5 のアルコキシカルボニル基を示す。)]

17. 一般式 (1-3) 中、 $L$  が式 (2) の有機基を示し、 $W$  が水素原子を示し、 $X$  が水素原子を示し、 $V_2$  が、4 - (3, 4 - ジメトキシベンゾイル) ベンゾイル基、1 - (1 - メチルピリジニウム - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニル基、4 - (1 - メチル - 2 - イミダゾリン - 2 - イル) ベンゾイル基のいずれかを示し、 $Z_2$  が、水素原子、2 - カルボキシ - 2 - オキシエチル基のいずれかである請求項 16 記載のベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

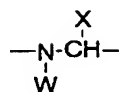
18. 一般式 (1-3) 中、 $L$  が式 (2) の有機基を示し、 $W$  が水素原子を示し、 $X$  が水素原子を示し、 $V_2$  が、4 - (1 - メチル - 2 - イミダゾリン - 2 - イル) ベンゾイル基を示し、 $Z_2$  が、2 - カルボキシ - 2 - オキシエチル基のいずれかである請求項 16 記載のベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

19. 次の一般式 (1-4) で表されるベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩。

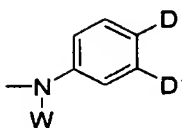


(1-4)

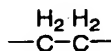
〔一般式 (1-4) 中、 $L_2$ は下式 (2) から (4) のいずれかの有機基を示す。



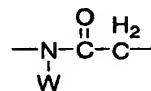
(2)



(3)



(4)



(5)

(式 (2)、(3) 中、Wは、水素原子、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 4～10 のアリール基もしくは炭素数 5～12 のアラルキル基を示し、式 (3) 中、D又はD' のいずれか一方が一般式 (1-4) 中の $Y_2$ との結合を示し、もう一方が水素原子を示し、

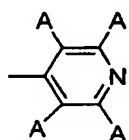
式 (2) 中、Xは、水素原子、カルボキシル基、炭素数 1～3 のアルコキシカルボニル基または置換基を有していてもよい炭素数 1～3 のアルキル基もしくは置換基を有していてもよいベンジル基を示し、置換基を有する場合の置換基としてはカルボキシル基、炭素数 2～8 のアルコキシカルボニル基、炭素数 1～6 のアルキルスルホニルオキシ基、ピペリジルオキシ基、炭素数 6～10 のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数 7～14 のアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基、炭素数 6～8 のピペリジルアルキル基、炭素数 7～11 のイミノアルキルピペリジルアルキル基、炭素数 8～15 のアルコキシカルボニルピペリジルアルキル基、ピロリジニルオキシ基、炭素数 5～9 のイミノアルキルピロリジニ

ールオキシ基、炭素数7～13のアルコキシカルボニルピロリジニルオキシ基、アミジノ基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミジノ基、ヒドロキシル基、ハロゲノ基、インドリル基もしくは炭素数1～3のアルキル基があげられる。また式(2)中、XとWは結合して環を構成してもよく、この場合-W-X-はエチレン基、トリメチレン基、もしくはテトラメチレン基を示す。)

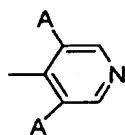
$L_2$ が式(2)～(4)のいずれかの有機基の場合、 $V_1$ は、水素原子、置換基を有してもよいベンゾイル、ベンゼンスルホニル、2-ナフタレンスルホニル、ピペラジンカルボニル、シンナモイル、ピペリジンカルボニル、4-メチル-チアゾール-5-カルボニル基、フェニルアセチル、フェニルチオカルボニルもしくはベンズイミドイル基または置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルカンスルホニル基を示す。

$L_2$ が式(2)～(4)のいずれかの有機基の場合において、 $V_1$ が置換基を有する場合の置換基としては、カルボキシル基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、アミジノ基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミジノ基、炭素数1～8のアシル基、ハロゲノ基、アミノ基、炭素数1～6のモノもしくはジアルキルアミノ基、炭素数4～6のアリールアミノ基、炭素数2～7のアルコキシカルボニルアミノ基、炭素数1～3のアミノアルキル基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミノアルキル基、炭素数4～10のN-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノアルキル基、ピペリジルオキシ基、炭素数6～10のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数8～14のアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基、炭素数5～9のイミノアルキルピロリジニルオキシ基、炭素数7～13のアルコキシカルボニルピロリジニルオキシ基、炭素数2～7のヒドロキシカルボニルアルキル基、炭素数3～8のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数3～7のヒドロキシカルボニルアルケニル基、炭素数

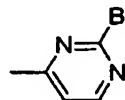
4～8のアルコシカルボニルアルケニル基、炭素数4～10のアリール基、炭素数6～12のアリールアルケニル基、炭素数1～10のアルコキシ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、炭素数3～8のアルキル基、炭素数4～10のアリールスルホニル基、炭素数5～12のアリールアルキル基、ピペラジンカルボニル基、炭素数7～10のイミノアルキルピペラジンカルボニル基、ピペラジンスルホニル基、炭素数6～9のイミノアルキルピペラジンスルホニル基、炭素数6～9のピペリジルアルキル基、炭素数8～12のイミノアルキルピペリジルアルキル基、炭素数6～9のピペリジリデンアルキル基、炭素数8～12のイミノアルキルピペリジリデンアルキル基、グアニジノ基、炭素数3～5のジアルキルグアニジノ基、ホスホノ基、炭素数2～9のジアルコキシホスホリル基、炭素数1～4のモノアルコキシヒドロキシホスホリル基、炭素数4～7のトリアルキルアミジノ基、炭素数9～13のジアルコキシベンゾイル基、炭素数6～9の1-アルキルピリジニオ基が挙げられ、又は下式のいずれかを示す。



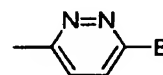
(6)



(7)



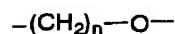
(8)



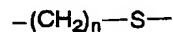
(9)

(式(6)、(7)中、Aはハロゲノ基を示し、式(8)、(9)中、Bは水素原子、炭素数1～6のアルキル基、ハロゲノ基、アミノ基を示す。)

$Y_2$ は下式(10)又は(11)のいずれかを示す。



(10)



(11)

(式 (10) 及び (11) 中、 $n$  は 0 ～ 2 の整数を示す。)

$R^3$  は、水素原子、炭素数 1 ～ 6 のアルキル基、アセチル基を示す。)]

20. 一般式 (1-4) 中、 $L_2$  が式 (2) の有機基を示し、 $W$  が水素原子を示し、 $X$  が水素原子、カルボキシメチル基、エトキシカルボニルメチル基のいずれかを示す、請求項 19 記載のベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

21. 一般式 (1-4) 中、 $Y_2$  が式 (10) の有機基を示し、 $n$  が 1 又は 2 の整数を示す請求項 19 記載のベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

22. 一般式 (1-4) 中、 $V_1$  が、1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシベンゾイル基、1-(4-ピリジル)-ピペリジン-4-カルボニル基、1-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-カルボニル基、1-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-カルボニル基、1-(6-クロロピリダジン-3-イル)-ピペリジン-4-カルボニル基、1-(ピリダジン-3-イル)-ピペリジン-4-カルボニル基、1-(2-クロロピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-カルボニル基、1-(ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-カルボニル基、1-(4-ピリジン-4-イルメチル)-ピペリジン-4-カルボニル基、1-(4-ピリジン-4-カルボニル)-ピペリジン-4-カルボニル基、4-メチル-2-ピリジル-4-イル-チアゾール-5-カルボニル基のいずれかである請求項 19 記載のベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

23. 一般式 (1-4) 中、 $R^3$  が、水素原子である請求項 19 項記載のベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

24. 一般式 (1-4) 中、 $L_2$  が式 (2) の有機基を示し、 $Y$  が式 (10) の有機基を示し、 $V_1$  が、1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシベンゾイル基、もしくは 1-(4-ピリジル)-ピペリジン-4-カルボニル基のいずれかを示し、 $R^3$  が、水素原子である請求項 19 記載のベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

25. 請求項 1 乃至 7、請求項 14 乃至 15、請求項 19 乃至 24 のいずれか 1 項記載のベンズアミジン誘導体またはその塩を有効成分として含有する抗血液凝固剤または血栓もしくは塞栓の予防・治療剤。
26. 請求項 8 乃至 13 のいずれか 1 項記載のベンズアミジン誘導体またはその塩を有効成分として含有する抗血液凝固剤または血栓もしくは塞栓の予防・治療剤。
27. 請求項 16 乃至 18 のいずれか 1 項記載のベンズアミジン誘導体またはその塩を有効成分として含有する抗血液凝固剤または血栓もしくは塞栓の予防・治療剤。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03055

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>6</sup> C07C257/18, C07F9/40, C07D401/04, C07D401/06, C07D401/14, C07D417/04, C07D207/48, C07D211/46, C07D233/26, A61K31/165,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>6</sup> C07C257/18, C07F9/40, C07D401/04, C07D401/06, C07D401/14, C07D417/04, C07D207/48, C07D211/46, C07D233/26, A61K31/165,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 96/40744, A1 (Cor Therapeutics, Inc.), 19 December, 1996 (19. 12. 96) & EP, 832102, A1 & JP, 11-507337, A	1-27
A	WO, 96/05189, A1 (Pentapharm Ag), 22 February, 1996 (22. 02. 96) & AU, 9531077, B	1-27
PX	WO, 98/31661, A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 23 July, 1998 (23. 07. 98) & AU, 9854975, B	1-27

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
6 September, 1999 (06. 09. 99)

Date of mailing of the international search report  
14 September, 1999 (14. 09. 99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03055

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/445, A61K31/44, A61K31/50, A61K31/505, A61K31/415, A61K31/40

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

A61K31/445, A61K31/44, A61K31/50, A61K31/505, A61K31/415, A61K31/40

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07C257/18, C07F9/40, C07D401/04, C07D401/06, C07D401/14, C07D417/04,  
C07D207/48, C07D211/46, C07D233/26, A61K31/165, A61K31/445, A61K31/44,  
A61K31/50, A61K31/505, A61K31/415, A61K31/40

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07C257/18, C07F9/40, C07D401/04, C07D401/06, C07D401/14, C07D417/04,  
C07D207/48, C07D211/46, C07D233/26, A61K31/165, A61K31/445, A61K31/44,  
A61K31/50, A61K31/505, A61K31/415, A61K31/40

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 96/40744, A1 (Cor Therapeutics, Inc.) 19. 12月. 1996 (19. 12. 96) &EP, 832102, A1 &JP, 11-507337, A	1 ~ 27
A	WO, 96/05189, A1 (Pentapfarm Ag) 22. 2月. 1996 (22. 02. 96) &AU, 9531077, B	1 ~ 27
P X	WO, 98/31661, A1 (味の素株式会社) 23. 7月. 1998 (23. 07. 98) &AU, 9854975, B	1 ~ 27

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06. 09. 99

国際調査報告の発送日

14.09.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂 裕司

4H

9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443